Die aktuelle Situation zur Kenntnis von Medikamentenschäden während der Schwangerschaft

(Embryopathien - Foetopathien)

FRANK ALSING

1968

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41545804_0122

Dissertations- und Fotodruck Franz Frank
8 München 13, Zieblandstr. 39, Tel. 597 397

Aus der Akademie des Sanitäts- und Gesundheitswesens
der Bundeswehr
Kommandeur: Generalarzt Dr. Merkle

Die aktuelle Situation zur Kenntnis von Medikamentenschäden während der Schwangerschaft (Embryopathien - Foetopathien)

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfasst und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilian-Universität zu München

vorgelegt von

Frank Alsing

aus

München

München 1968

1. Berichterstatter: Priv. Doz. Dr. G. Glogowski

2. Berichterstatter: Prof. Dr. M. Lange

Dekan: Prof. Dr. F. Holle

Tag der mündlichen Prüfung: 7. 5. 1968

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung und Problemstellung Seite 1

2. Hauptteil

a) Medizinhistorische Studie über Medikamenteneinfluss in der Schwangerschaft mit Auswirkung auf den Bewegungs- und Halteapparat einschliesslich Begriffsbestimmungen Seite 2

b) Entwicklungsstörungen am Bewegungs- und Halteapparat Seite 23

c) Einwirkung der Medikamente als Ursache der Embryo- und Foetopathie Seite 26

d) Wirkungsweise teratogener Stoffe Seite 33

e) Literarische Kasuistik Seite 7o

3. Abschliessende Diskussion Seite 74

4. Zusammenfassung Seite 76

5. Literaturverzeichnis Seite 78

1. Einleitung und Problemstellung

Das "Dysmelie-Syndrom", ein unerhört komplexer Begriff, wurde erstmalig von W I E D E M A N N 1962 für eine grosse Anzahl von Extremitäten-Minus-Missbildungen geprägt. Es enthält alles, von den zentralen Störungen mit Retardierung über die Störungen der Sinnesorgane bis zu den Störungen des Bewegungs- und Halteapparates.

Ebenso komplex wie der Begriff ist die Ätiologie. Sie umfasst genetische Schäden über Strahlungsschäden bis zu den verschiedenen Milieuschäden, insbesondere infektiöse und medikamentöse Noxen der ersten Schwangerschaftswochen, des ersten Trimenons. B U E C H N E R hat einen Teil dieser Schäden auf Stoffwechselstörungen, insbesondere auf zellulären Sauerstoffdefizit, zurückführen können.

In den letzten Jahren ist die Frage verschiedener medikamentöser Behandlungen während der Schwangerschaft aktuell geworden. Soweit diese Fragestellung heute übersehbar ist, gibt es eine ganze Reihe von Möglichkeiten medikamentöser Schäden während der ersten Schwangerschaftswochen, welche sich auf den Bewegungs- und Halteapparat auswirken können.

Die vorgelegte Abhandlung hat zur Aufgabe, Störungen des Bewegungs- und Halteapparates durch in utero wirksame Medikamente nach dem heutigen Stand der Literatur übersichtlich aufzuzeigen.

2. Hauptteil

a) Medizinhistorische Studie über Medikamenteneinfluss in der Schwangerschaft mit Auswirkung auf den Bewegungs- und Halteapparat einschliesslich Begriffsbestimmungen

Begriffsbestimmung: Embryo- und Foetopathie

In der Literatur werden die Begriffe Embryo und Foet nicht immer scharf getrennt angewandt. Nicht selten kann eine wechselnde Bedeutung der Begriffe festgestellt werden. G O E R T T L E R 1957 brachte den alten Begriff des Kyema, des Keimes, für die Pränatalzeit wieder zur Geltung.

Nach P L E T S C H E R 1965 umfasst die Kyematogenese die Periode der menschlichen Entwicklung von der Befruchtung der Eizelle bis zur Geburt. Er unterteilt die Kyematogenese in folgende drei Stadien:

Morpho- oder Blastogenese

Beginnend mit der Eibefruchtung dauert sie bis zum 15. bis 18. Tag. In diesen Zeitabschnitt fallen die Einwanderung und Implantation des Eies, die Sonderung in Tropho- und Embryoblast, die Bildung der Keimscheibe, Gastrulation und Neurulation.

Störungen in dieser Phase, in der die Zellen noch universelle Potenzen besitzen, werden als Blastopathien bezeichnet.

Embryo- oder Organogenese

In dieser Phase entwickelt sich aus der Keimscheibe der Embryo und in ihm die Primitivorgane. Aus Zweckmässigkeitsgründen hat es sich bewährt, den Abschluss der Embryogenese an das Ende der 12. Schwangerschaftswoche,

dem ersten Trimenon der Gravidität, zu setzen.
Störungen in dieser Phase nennt man Embryopathien.
An die Embryogenese schliesst sich die
Foetogenese oder Foetalperiode.
Sie erstreckt sich vom Ende des ersten Trimenons. In ihr erfolgt die Reifung.
Störungen in diesem Zeitabschnitt werden als Foetopathien bezeichnet.

Der Begriff Embryopathie im wahrsten Sinne des Wortes trifft nur auf die Entwicklungsstörungen des Embryos zu, umfasst also nur den Zeitabschnitt der Embryo- oder Organogenese. Entwicklungsstörungen vor dieser Phase oder Erkrankungen danach werden dadurch nicht angesprochen (M A Y E R 1965).
Die Wichtigkeit der Störungen in der Embryo- oder Organogenese ist heute unbestritten. In diese Entwicklungsphase fallen auch die deformativen Störungen, die den Bewegungs- und Halteapparat wesentlich beeinflussen.

Die relative Wachstumsgeschwindigkeit eines Organs ist nach G O E R T T L E R (1964) im Zeitabschnitt von der Anlage bis zur beendeten Primitiventwicklung am grössten. Eine Alteration in dieser Phase kann die stärksten Formabweichungen zur Folge haben. In diesem Abschnitt liegen auch die "teratogenetischen Determinationsperioden", in welchem die Irritabilität des pränatalen Organismus am grössten ist (G O E R T T L E R 1964).
Störungen während der Foetalperiode durch Pharmaka oder - besser gesagt - Medikamente schlechthin erzeugen im Prinzip dieselben Schäden, die uns vom reifen Organismus her bekannt sind (P L E T S C H E R 1965).

Begriffsbestimmung: Empfindliche oder sensible Phase

Die "empfindliche Phase" für exogene Noxen, hierher gehören auch die Medikamente, ist die Embryo- oder Organogenese. Schäden an der Organentwicklung, hervorgerufen durch Medikamente, unterscheiden sich in diesem Zeitabschnitt erzeugt deutlich von denen des vollentwickelten Organismus (P L E T S C H E R 1965).

Nach W I E D E M A N N (1962) gibt es für die verschiedenen Organe "sensible Phasen", das sind Zeitabschnitte besonderer Anfälligkeit. In diesen Phasen laufen Differenzierungen ab. Sie können den morphologischen Differenzierungsphasen in mehr oder minder engem Zeitabstand vorausgehen.

Bevor Zellgruppen verschiedener Empfindlichkeit und Potenzen entstanden sind, können keine spezifischen Effekte erwartet werden, zumal vor der Differenzierung alle Zellen strukturell und chemisch gleich sind. Vor der Differenzierung einsetzende Zellschädigung hat den Tod des Embryos zur Folge (T Ö N D U R Y 1963).

Schädigungen, die zu einem frühen Stadium der Keimentwicklung erzeugt werden, führen nicht zu für die schädigende Noxe typischen Form, sondern es kommt zur Ausbildung charakteristischer Defekte, die dem Zeitpunkt der Schädigung entsprechen. Mithin sind die Ursachen selbst in ihrer Wirkung unspezifisch, entscheidend für die Art und den Ort der Schädigung ist allein die für ein Organ und seine Entwicklung zutreffende "sensible Phase", in der die schädigende Noxe zu Wirkung kam (S T I C K L 1965).

Auf Grund dieser Erkenntnisse entwickelte B O U R Q U I N 1948 bereits eine "horaire embryopathique", eine Zeittafel der Embryopathien.

Zeittafel der sensiblen Determinationsphasen
(nach *Bourquin*)

Organ	Art der Schädigung	Zeitpunkt der Schädigung (Schw.-Wochen)
Gehirn	Anenzephalus Mikrozephalus Debilität	2. Entwicklungs-woche 8. E.-Woche
Rückenmark	Spina bifida	ca. 8. E.-Woche
Augen	Katarakt, Mikrophthalmus, Pseudoretinitis pigmentosa	3.—5. E.-Woche
Ohr	Innenohr-mißbildungen, Taubheit	5.—7. und 9.—12. E.-Woche
Herz	Transposition der Gefäße, Septumdefekt, Ductus Botalli	(4.), 5.—7. E.-Woche
Gesicht	Lippen-Kiefer-Gaumenspalte	5.—7. E.-Woche
Extremitäten	Polydaktylie und Extremitäten-mißbildungen	ca. 5. (4.)—7. E.-Woche
Zähne	Zahndefekte Schmelzdefekte	5.—6. E.-Woche 6.—7. E.-Woche

Nach H. S T I C K L
in Münchner Medizinische Wochenschrift 1o7 (1965)
2337-2342

Wenn auch über den Entwicklungsabschnitt selbst, in welchem Störungen sich nachteilig auf den Bewegungs- und Halteapparat auswirken können, bei den meisten Autoren eine Übereinstimmung feststellbar ist, so ist die Termination noch Schwankungen unterworfen.

L E N Z und K N A P P (1962) legen die "kritische Phase" vom 37. bis zum 5o. Tag nach dem ersten Tag der letzten Menstruation. Auf Grund der wenigen den Verfassern bekannten Fälle, in denen das Empfängnisdatum bekannt war, liess sich die "kritische Phase" vom 27. bis zum 33. Tag post conceptionem festlegen.

W I E D E M A N N setzt den Zeitraum der "empfindlichen Phase" 1962 allgemein in die 4. bis 8. Woche, später, 1964, auf den 34. bis 5o. Tag post ultimam menstruationem beziehungsweise den 25./27. bis 44. Tag post conceptionem. Zu dieser Zeit ist die Sensibilität des Embryos bzw. der Mutter-Frucht-Einheit sehr gross.

Nach T Ö N D U R Y nimmt die Embryogenese, in der sich das Schicksal der Einzelorgane entscheidet, den Zeitraum vom 15. bis 42. Tage ein. Sie ist die empfindlichste Phase für den Entwicklungsvorgang des Keimlings. An Hand einer Missbildungskurve beim Menschen, die ihren Höhepunkt am 21. Tage erreicht und bis zum 38. Tag gleichbleibende Werte zeigt, um dann steil abzufallen, beweist T Ö N D U R Y (1967) den Zeitraum für die "empfindliche Phase". Störungen nach dem 42. Tage müssen die Lebensfähigkeit des Keimes nicht beeinflussen.

G O T T S C H E W S K I (1963) sieht in der Ungenauigkeit der Zeitangaben eine nicht unwesentliche Fehlerquelle. Bei Angaben, die sich auf die Menstruation beziehen, also dem 1. Tag der letzten Menstruation, muss für die Menstruation-Ovulation ein Zeitraum von 13 bis 16 Tagen abgezogen werden. Diese Zeitspanne ist sehr variabel und schliesst ungenaue Zeitangaben für den Beginn der Entwicklung ein.

Die für Tierversuche gebräuchliche Angabe post conceptionem fällt nach Ansicht von G O T T S C H E W S K I beim Menschen

weg, da sie nur einen Koitus in der Menstruationsspanne voraussetzt. Eine exakte Zeitangabe der Ovulation und der Besamung ist fast nie möglich. Einen weiteren Beweis für die Ungenauigkeit der Zeitangaben sieht G O T T S C H E W S K I darin, dass Foeten, die zu einem frühen Zeitpunkt abgestossen werden, schon zu einem früheren Zeitpunkt ihre Entwicklung abgestoppt haben, noch einige Tage überleben. Zur Zeit des Abortes sind sie ihrer Differenzierung nach jünger als ihr zeitlicher Abgang. Diese "Überlebensdauer" zu schätzen ist schwer.

Eine allgemeine Formulierung für den Zeitpunkt und den Zeitraum, in welchem sich eine Schädigung auf die Embryonalentwicklung auswirkt, bringt B Ü C H N E R (1962):
"Der Zeitpunkt, bis zu dem eine Missbildung angelegt sein muss, ist der teratogenetische Terminationspunkt".
"Die Zeit, in der die Entstehung einer Missbildung determiniert werden kann, ist die teratogenetische Terminationsperiode".

Auf Grund von Beobachtungen hat die klassische Lehre von den Missbildungen erkannt, dass eine Missbildung an einer Organanlage nicht später entstehen kann, als in der Norm die Entwicklung dieser Organanlage abgeschlossen ist. Die neueren experimentellen Untersuchungen haben ergeben, dass Missbildungen phasenspezifisch sind (B Ü C H N E R 1964).

Diese Ansicht wird von T Ö N D U R Y (1967) geteilt, jedoch warnt T Ö N D U R Y in gleicher Veröffentlichung vor einer Überbewertung des Zeitfaktors. "Heute wissen wir, dass viele Noxen charakteristische Abnormitäten innerhalb einer grösseren Zeitspanne zu erzeugen vermögen. Der Phasenablauf der Entwicklung ist nicht nur entscheidend für die Entstehung eines bestimmten Missbildungstypus, sondern bestimmt ganz allgemein die Reaktionsweise des Keimlings gegenüber schädigenden Faktoren".

Rückblickend kann aus der Schwere einer Missbildung auf den Zeitpunkt der Schädigung geschlossen werden. Je schwerer also die Missbildung, umso früher ist sie durch einen Schaden in den ersten Phasen der Entwicklung entstanden (S T I C K L 1965, W I E D E M A N N 1962).
Mit fortschreitender Differenzierung nimmt die Organempfindlichkeit gegenüber schädigenden Substanzen ab, "so dass es im Verlauf der foetalen Entwicklung höchstens noch zu Wachstumsstörungen oder degenerativen Prozessen kommt" (T Ö N D U R Y 1967).

Schwere Missbildungen, die an den verschiedenen Stellen der äusseren Gestalt oder der inneren Organe auftreten, geben dafür Zeugnis, dass der Keim in einem Frühstadium seiner Entwicklung durch das schädigende Agens getroffen wurde. "In den Frühphasen der Entwicklung ist die Schädigung des Keimes viel eher eine radikale, so dass die verschiedenen Entwicklungsschritte gehemmt werden können" (B Ü C H N E R 1964).
Ohne den Wert der spezifischen Phase zu schmälern, legen eine Reihe von Autoren auch der Art und der schädigenden Substanz nicht unerhebliches Gewicht bei. So vertritt T H A L H A M M E R (1964) die Ansicht, "dass es neben oder besser innerhalb der Phasenspezifität auch eine Spezifität der Noxe geben muss".
Die Ansicht, dass es weniger auf die Art wie auf die Intensität und den Zeitpunkt der Schädigung ankommt, teilt W E R T H E M A N N (1964) nicht.
Auf Grund seiner Beobachtungen findet W I E D E M A N N (1962), dass man in jüngerer Zeit doch wohl auch zunehmend noxenspezielle Folgen anerkennen muss.

In der nun folgenden Abbildung sind die Entwicklungszeit und der teratogenetische Terminationspunkt verschiedener Organe

des Menschen in ihrer Beziehung zu den einzelnen Entwicklungsperioden der Pränatalzeit graphisch dargestellt (nach K R O N E 1961).

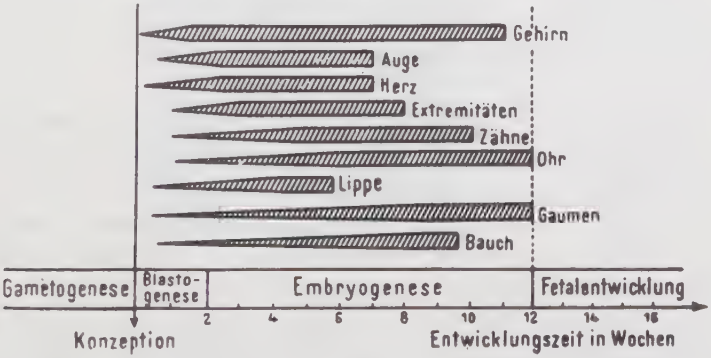


Abb. 2 Entwicklungszeit und teratogenetischer Terminationspunkt verschiedener Organe des Menschen in ihrer Beziehung zu den einzelnen Entwicklungsperioden der Pränatalzeit (nach K R O N E).

Ohne sich auf genaue Daten festzulegen sagt v. K R E Y B I G (1966), dass Störungen im Entstehungsstadium der Extremitäten Polydaktylien erzeugen, während Eingriffe in die Determinations- bzw. Wachstumsphase Oligodaktylien und Defekte der distalen Extremitätenregionen, wie Hypo- oder Aplasie des Radius bzw. der Fibula bewirken.

Begriffsbestimmung: Teratogenese

Für D E G E N H A R D T (1963) sind Missbildungen "... anatomische Veränderungen der Form und Struktur eines oder mehrerer Organe und Organsysteme oder des ganzen Körpers, die in der uterinen Bildungsperiode des Organismus, bevorzugt in den aufeinanderfolgenden Stufen der Primitiventwicklung und der Organgenese ausgelöst werden und phänotypisch ausserhalb der Variationsbreite der "species" liegen."

Es sei an dieser Stelle ein kurzer Einblick in die Entwicklungsabläufe der Extremitäten während der kritischen Phase gestattet.

Bei einer Länge des Embryos von 3 bis 4 mm, entsprechend dem 25. bis 26. Tage, sind die Extremitäten als leistenförmige Auswüchse an der seitlichen Rumpfwand zu sehen. Bis zum 28. Tage, der Embryo weist eine Länge von 5,5 mm auf, haben sie rasch an Länge zugenommen und es kann ein proximaler und distaler Abschnitt unterschieden werden. Bei einer Länge von 6,5 mm ist die Abschnürung der Handplatte gegen den proximalen Abschnitt zu erkennen.

Die Fussplatte wird erst in einem etwas späteren Stadium sichtbar. Am 34. bis 36. Tag hat der Embryo eine Länge von 11,5 mm erreicht. Jetzt sind die Fingerstrahlen innerhalb der Handplatte als verdickte Stränge zu erkennen. Zu dieser Zeit sind Oberarmknochen, Elle und Speiche bereits angelegt. Arm- und Beinknospen sind aussen von einem dünnen Epithel überzogen, das sich an der Spitze zur apikalen Kappe verdickt.

Die Differenzierung der Arm- und Beinknospen schreitet in dieser Weise voran, wobei die Armknospen immer eher etwas den Beinknospen voraus sind.

Abb. 3 Menschlicher Embryo von etwa 3,5 mm.
1 = Kopf, 2 = Herzwulst, 3 = vordere, 4 = hintere Extremitätenknospe (nach T Ö N D U R Y 1963)

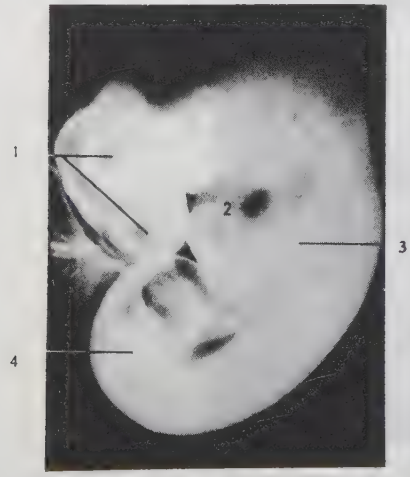


Abb. 4 Profilansicht eines menschlichen Embryo von 5,5 mm
1 = Kopf, 2 = Herzanlage, 3 = Arm-, 4 = Beinknospe (nach T Ö N D U R Y 1963)

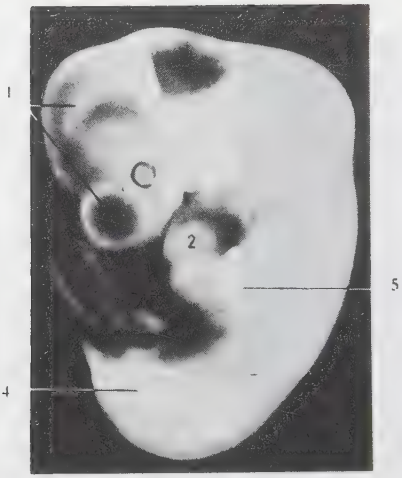


Abb. 5 Profilansicht eines menschlichen Embryo von 9,5 mm. 1 = Kopf, 2 = Herzanlage, 3 = Arm-, 4 = Beinknospe, 5 = Handplatte (nach T Ö N D U R Y 1963)

Abb. 6 Menschlicher Keimling von 17 mm. Die Gliederung der Arm- und Beinknospen in Oberarm- bzw. Oberschenkel-, Unterarm- bzw. Unterschenkel- und Hand- bzw. Fussanlage ist abgeschlossen (nach T Ö N D U R Y 1963)

Aus dem Zeitplan der normalen Entwicklung lassen sich Rückschlüsse für den Zeitpunkt der Schädigungen bei angeborenen Missbildungen ziehen.
So kann eine Amelie nur auftreten, wenn die teratogene Wirkung eines Agens vor dem 24. Tage einsetzte.
Phokomelien können als Folge von Schädigungen auftreten, die vor dem 28. Tage ihren Ursprung hatten.
Jenseits des 28. bis 3o. Tages sind bei Schädigungen lediglich Störungen geringeren Grades zu erwarten (T Ö N D U R Y 1967).
Zum Vergleich sei hier der Zeitplan gegenübergestellt, den L E N Z (1965) auf Grund seiner Erhebungen über die Einnahme von Thalidomid retrospektiv aufgestellt hat. Dabei sei in Erinnerung gerufen, dass die Angaben von L E N Z post menstruationem Geltung haben.
"Aplasie der Daumen scheint um den 38. bis 39. Tag zu entstehen, Fehlen der Arme zwischen dem 4o. und 44. Tag. Zwei bis drei Tage später kann es zum Fehlen der Beine kommen. Nach dem 45. Tag sind die Arme meist nur noch geringfügig betroffen, jedoch können Defekte von Femur und Tibia auftreten. Zwischen dem 48. und 5o. Tag entstehen Triphalangie der Daumen und manchmal Analstenose."
In diesem Zusammenhang räumt L E N Z (1965) ein, dass die sensible Phase bis zu fünf Tagen, in Ausnahmefällen auch bis zu zehn Tagen später liegen kann.
v. K R E Y B I G findet in seinen Tierversuchen, dass erst höhere Dosen teratogener Substanzen oder stärker wirkende Agenzien die Entwicklung der proximalen Extremitätenknochen beeinflussen.

Angeborene Missbildungen hat es zu allen Zeiten gegeben. Es fehlt auch nicht an literarischen Nachweisen für Auftreten und für die verschiedene Einstellung der Umwelt zu ihnen.

Neben den Eltern waren es zunächst nur die Ärzte und Hebammen, die von dem schicksalhaften Ereignis Kenntnis nahmen. Mit allmählich zunehmend besseren Nachrichtenübermittlungen und Veröffentlichungsmöglichkeiten erweiterte sich der Kreis derjenigen, die Kenntnis erhielten. Die Statistiken beginnen, die Fälle zu erfassen. Es bleibt davon abhängig, wie man die statistischen Auswertungen ansieht. Das Auftreten von Missbildungen ist von mehr oder weniger starken Schwankungen im Vergleich der Jahre begleitet. Ein allmählicher Anstieg wird teils auf bessere Auswertung der Übermittlungen, teils als tatsächliche Zunahme gewertet. Eine augenscheinliche Zunahme der angeborenen Missbildungen, wie sie in den Jahren 1958 bis 1962 offensichtlich ist, erregt nicht nur das gesteigerte Interesse der seit jeher sich mit diesem Komplex Befassehden. Es erregt auch das Interesse der Allgemeinheit und der Soziologen. Konnte doch die zahlenmässig grosse Zunahme von überlebenden Missbildungen für den Staat zu einer sozialen spürbaren Belastung, zu einem sozialen Problem werden. So tragisch die sich häufenden Geburten von missgebildeten Kindern für die Betroffenen sind, haben die sich überstürzenden Publizistiken doch auch einen Vorteil, zumindest im Hinblick auf die hochgradige Aktualisierung zum Thema "pharmakogene Teratogenese" (W I E D E M A N N 1964, W E I C K E R 1962).

Auf Grund der Auswertungen von Tierversuchen mit Cortison kommt H A P K E (1965) zu dem Schluss: Für das Auftreten von Missbildungen ist nicht nur das chemische Agens, sondern auch die genetische Konstitution des Individuums von Bedeutung.
Die Konzentration einer Substanz, das Behandlungsstadium und die genetische Konstitution der Mutter und des Embryo sind für die teratogene Wirkung ausschlaggebend. Bereits

Unterschiede innerhalb der Spanne genetischer Normalkonstitutionen können das Ergebnis weitgehend beeinflussen (T Ö N D U R Y 1963).

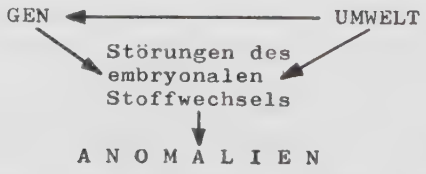
W I E D E M A N N (1962) erscheint es wichtig, aus seinen Tierversuchen die Folgerung zu ziehen, "dass die Empfindlichkeit gegen ein potentielles Teratogen massgeblich vom Genotyp abhängt." Der Genetiker drückt dieses auch so aus, dass "teratogene Noxen den Schwellenwert für das Auftreten genetisch bedingter Anomalien verschieben."
Reine Exogenese dürfte nach W I E D E M A N N sehr selten gegeben sein.
H E I N E , K I R C H M A I R , F I E D L E R und S T Ü W E (1964) sagen, "dass unter der sogenannten genetischen Bereitschaft, die für die Entstehung von Fehlbildungen von Bedeutung sein soll, in Wirklichkeit vielfach nur erworbene oder ererbte Störungen der Leberfunktion stehen." In den Ergebnissen ihrer Tierversuche sehen Verff. Beziehungen zu analogen Bedingungen einer passageren Leberschädigung in der menschlichen Frühschwangerschaft. Übelkeit, Emesis und Hyperemesis sowie Schlaflosigkeit scheinen Symptome metabolischer Störungen mit vorübergehender Leberinsuffizienz zu sein. In dieser Situation greifen die Frauen zu Medikamenten, die in entsprechender Überdosierung in der sensiblen Phase der Frühschwangerschaft zu Fehlsteuerung in der Embryogenese und Fehlbildungen führen können. Leberschäden können auch als Restzustände früher durchstandener Krankheiten der Mutter bestehen. Sie können die Auslösung oder Gravierung teratogener Wirkungen von Pharmaka nach sich ziehen.

Die Frage nach den ursächlichen Zusammenhängen, die letzten Endes zu einer angeborenen Missbildung führen, ist bis zum heutigen Tage nur unzureichend und für wenige Substanzen

mit einer annähernden Sicherheit beantwortet worden. Genetische Faktoren, Chromosomaberationen, exogene Faktoren werden teils allein, teils in einem unübersehbaren und unbekannten Zusammenspiel für das Auftreten der Missbildungen verantwortlich gemacht. Als das Ergebnis eines komplizierten Wechselspiels zwischen Erbgefüge und Umwelt sieht W I E D E M A N N (1962) die Missbildungen an. Nur ein kleiner Teil ist seiner Meinung nach rein genetischen und ein ebenso kleiner Teil rein exogenen Ursprungs.

L O O S L I und T H E I S S (1964) sind der Ansicht, dass die direkt induzierten Missbildungen eine deutlich höhere Frequenz haben als die Spontanrate der Genmutation und Chromosomaberation selbst unter der steigernden Wirkung von Chemikalien.

Die Erfahrungen der Embryopathien sprechen für ein kompliziertes Wechsel- und Zusammenspiel zwischen genetischen und peristatischen Faktoren. J Ö R G E N S E N (1964) zeigt folgende Zusammenhänge auf:



Auf Grund ihrer Beobachtungen im Tierversuch kommen N E U W E I L E R und R I C H T E R (1963) zu der Annahme, dass gewisse genetische "Fehler" erst dann auftreten können bzw. manifest werden, wenn zusätzlich gewisse exogene Faktoren dazukommen und dadurch eine besondere Belastung schaffen. In der Tatsache, dass ein bestimmtes Agens in einer gegebenen Dosierung nicht bei allen Individuen der

gleichen Species einen Schaden setzt, wird die Notwendigkeit einer zusätzlichen genetischen "Disposition" für die Wirkung des schädigenden Agens erblickt.
W E R T H E M A N N (1964) wiederholt seine Ansicht, die er schon 1952 über die Entstehung von Missbildungen hatte. "Eine Missbildung entsteht bei mangelhafter Regeneration des Geschädigten oder wenn zu wenig Material zur Ausbildung der Organe oder eines Körperteils zur Verfügung steht. Dabei kann dieses Zuwenig von vorneherein auf z.B. genetisch bedingter Grundlage oder durch exogen bedingte Schädigung entstanden sein. Auch ein Zuviel des Anlagematerials kann zu Missbildungsmustern führen, wofür aus der experimentellen Teratologie der Extremitäten besonders interessante Beispiele aufgezeigt werden können."
Zur Feststellung der teratogenen Wirkung von Substanzen können im wesentlichen zwei Wege eingeschlagen werden: Der Tierversuch und die Beobachtung am Menschen.
Bei Beobachtung der teratogenen Wirkung beim Menschen fällt es unter Berücksichtigung der Fülle exogener und endogener Faktoren, die für die Entstehung einer Missbildung verantwortlich sein können, schwer, einem Medikament die Alleinschuld oder Hauptverantwortung für die Entstehung einer angeborenen Missbildung zu geben. Durch Korrelation von Befunden kann die Augenscheinlichkeit, dass ein Agens teratogen wirkt und zu Missbildungen führt, aufgezeigt werden. Der Verdacht wird sich dann bestätigen, wenn ein ungewöhnlicher Anstieg von Missbildungen oder einer besonderen Missbildungsart oder -typus mit dem Verbrauch eines bestimmten Medikaments einhergeht und offensichtlich parallelen bestehen. Auch die räumliche Verbreitung eines Missbildungstypus, der mit der medikamentösen Verbreitung Zusammenhänge aufweist, kann auf die teratogene Wirkung dieses Medikaments hindeuten. Ist die teratogene Wirkung eines Medikamentes gering und seine

Verbreitung eng umschrieben, wird es nur schwerlich durch Korrelation zu erfassen sein (P L E T S C H E R 1965).

Drei Wege zeigt W E I C K E R (1963) auf, um aus der Tatsache des gehäuften Auftretens von Missbildungen auf das teratogene Agens zu kommen:

(1) Verfahren nach Mc B R I D E . Aus therapeutischer Indikation Verabfolgung von Medikamenten. Spätere Geburten-respektive Deformitätenkontrolle.

(2) Verfahren nach L E N Z. Genaue katamnestische Analyse bei Missbildungen. Anschliessende Befragung anderer Frauen, die ebenfalls missgebildete Kinder geboren hatten, erbringt als Resultat die verdächtige Substanz.

(3) Systematik der teratogenen Substanzen. Alle Substanzen, mit denen die Mütter missgebildeter Kinder während der Zeit der Frühschwangerschaft in Berührung kommen, auch solche des täglichen Lebens, des Haushalts, der Körperpflege, des Berufes, der Nahrung und des Arzneimittelschrankes werden registriert. Auf diesem Wege konnte von einer teratogen-verdächtigen Substanz, unabhängig von anderen Autoren, eine zwölfmal häufigere Anwendung festgestellt werden.

Der Wert der retrospektiven Schwangerschaftsanamnese bei Fraueh, die missgebildete Kinder geboren haben, wird von vielen Autoren angezweifelt. (W I E D E M A N N 1962, W E I C K E R 1963, u.a.).

Die Ansicht über den Wert der nachträglichen Befragung von Müttern missgebildeter Kinder drückt W E I C K E R (1963) mit den Worten Mc BRIDE aus und sagt: "Ich bin sicher, wenn wir diese Art von Rückschlüssen bis zum Exzess weiterführen, werden wir eine grosse Zahl von Frauen finden können, die Kinder mit angeborenen Miss-bildungen zur Welt brachten, nachdem sie eine bestimmte Marke von Frühstückshaferflocken assen, eine bestimmte

Zigarettensorte bevorzugten oder einen bestimmten Autotyp während der Schwangerschaft gefahren haben."

Besonders dann, wenn die Fragestellung gezielt und der Verdacht der teratogenen Wirkung einer Substanz durch Veröffentlichungen allgemein bekannt ist, somit die Schuld Dritter möglich sein könnte, ist keine Objektivität zu erwarten.

Bei dem Bestreben, Substanzen mit Teratogener Wirkung auf den menschlichen Keimling zu finden, musste eine alte Vorstellung fallen. Die Plazentaschranke, die alten Anschauungen entsprechend für die meisten im mütterlichen Blut gelösten Stoffe ein unüberwindbares Hindernis darstellen sollte, verlor in dieser Hinsicht als Bollwerk für den Keim seine grundlegende Bedeutung. Das Durchschreiten sehr vieler Substanzen, sagt H E L W I G (1967), durch die Plazentaschranke und ihre Einwirkung auf den menschlichen Embryo ist hinreichend gesichert. Nach S C H R E I N E R (1966) diffundieren Medikamente bis zu einem Molekulargewicht von 600, d.h. der doppelten Grösse eines Traubenzuckermoleküls, leicht transplacentar zum Foeten. Deshalb gewinnt die Fragestellung an Bedeutung: Wie rasch diffundiert ein Agens durch die Plazenta? Welche Konzentrationen werden beim Foeten erreicht? Wird die Substanz beim Durchschreiten der Plazentaschranke in irgendeiner Weise verändert oder gar zerstört?

Nach N E T T E R (1965) sind fast alle Pharmaka in der gleichen Konzentration im foetalen wie im mütterlichen Blut anzutreffen. Man muss als Arbeitshypothese annehmen, dass alle Pharmaka die Plazentaschranke durchbrechen, mit Ausnahme derer, von denen das Gegenteil gesichert ist. Dies scheint z.B. nach H E L W I G (1967) bei den Proteohormonen der Fall zu sein, die die Plazentaschranke

nicht durchbrechen können; ihr Einfluss dürfte nur indirekt sein.

Besonders rasch scheinen fettlösliche Stoffe die Plazenta zu durchschreiten. Sie werden schon nach etwa 1 bis 2 Minuten in gleicher Konzentration wie im mütterlichen Blut gefunden. Einige Stoffe, die für das Wachstum des Keimlings von besonderer Wichtigkeit sind, wie z.B. Vitamine, anorganische Phosphate, Calcium und Eisen wie auch die Aminosäuren, sind im foetalen Blut in höherer Konzentration als im mütterlichen Blut anzutreffen (S C H R E I N E R 1966).

Nicht nur die Natur der Substanz und seine Konzentration im mütterlichen Blut,sondern auch die Beschaffenheit der Plazenta ist für C O U R R I E R (1964) von Wichtigkeit. Es scheint die Durchgängigkeit der Plazenta durch Vitamin C und Corticosteroide gesteigert zu werden. Wachstumsstörungen der Plazenta, die oft bei gleichzeitig auftretenden Missbildungen der Frucht beobachtet werden, glaubt K R O N E (1967), nicht als direkte Ursache für kindliche Missbildungen ansehen zu dürfen. Die endgültige Form der Plazenta wird erst nach Abschluss der teratogenetischen Terminationsperiode ausgebildet. Eine pathologisch entwickelte Plazenta ist jedoch ein Hinweis auf morphologisch oder funktionelle Störungen im Eibett, die für die kausale Pathogenese menschlicher Entwicklungsstörungen von Bedeutung sein können. Bei dem Versuch einer Erklärung, warum eine Substanz in einem Falle teratogene Wirkung, im anderen Falle bei einem Individuum der gleichen Species keine teratogene Wirkung zeigt, verweisen N E U W E I L E R und R I C H T E R (1963) auch auf die Möglichkeit, dass die morphologische Struktur der Plazenta eine Rolle spielen kann. Die Durchlässigkeit der Plazenta bei geschädigten Foeten ist grösser gegenüber der schädigenden Substanz als bei den resistenten Foeten.

Bei der Prüfung der teratogenen Wirkung eines Arzneimittels ist für v. K R E Y B I G (1966) auch die Höhe der wirksamen Dosis und die Beziehung dieser Dosis zu den therapeutischen und letalen Dosen entscheidend. Von einigen Substanzen (Zytostatika und Antimetaboliten) weiss man, dass sie die ganze Entwicklung über teratogen wirken, andere nur zu bestimmten Zeitpunkten und Stadien.
Auch die Meinung, dass jedes Medikament oder Agens im richtigen Augenblick der Entwicklung der richtigen Species verabreicht, Veränderungen in der Entwicklung zur Folge hat, scheint ihre Berechtigung zu haben (S H I R K E Y 1964).

Die Vorstellung, die sich auf Grund der Tierexperimente gebildet hat, dass es weniger auf die Art der Schädigung wie auf ihre Intensität und den Zeitpunkt der Schädigung ankäme, muss nach W E R T H E M A N N (1964) auf Grund neuer Erkenntnisse revidiert werden. Es scheint teilweise biochemische, besonders fermentativ gezielte Schädigungen zu geben, die selektiv die Entwicklung einzelner Phasen bestimmter Organe stören.
Die Wirkung teratogener Substanzen stellen sich N E U W E I L E R und R I C H T E R (1963) so vor, dass sie als Enzymgifte bzw. Inhibitoren in den Stoffwechsel des Embryo oder Foeten eingreifen. Antimetaboliten verursachen einen Mangel des betreffenden Metaboliten.
Die Frage, warum Substanzen, die bei der Mutter therapeutisch wirken, beim Embryo teratogen wirken, erklären N E U W E I L E R und R I C H T E R wie folgt:
(1) "Die Verstoffwechslung der verabreichten Substanzen ist in den Foeten anders als bei der Mutter; es entstehen schädlich wirkende Metaboliten."

(2) "Die verabreichte Substanz kann beim Foeten als Enzymgift wirken, insbesondere da der Foet im Differenzierungsprozess steht und infolgedessen andere Enzymsysteme und Reaktionsnormen besitzt."
(3) "Die Detoxifikationsmechanismen sind im Foeten vermindert, es kommt zu Anhäufung der verabreichten Substanz oder deren Metaboliten, eine Anhäufung, die toxisch wirkt."
Zweifel an den Methoden, die teratogene Wirkung auf den Menschen vorauszusagen, hat P L E T S C H E R (1965). Es ist aber seiner Ansicht nach gegenwärtig kaum anzunehmen, dass ein neu eingeführtes Medikament starke teratogene Wirkung besitzt. Sicherlich gibt es eine Reihe von Medikamenten, die eine schwache teratogene Wirkung haben und schon seit langer Zeit in Gebrauch sind.
In diesem Zusammenhang ist der Hinweis von R E I F F E N S T U H L (1964) von Interesse. Auf dem 87. Kongress des American National Institutes of Health wird eine Liste von teratogenen Substanzen veröffentlicht. Diese bringt den Nachweis, dass seit 1918 der Nobelpreis für Medizin viermal für die Entdeckung von teratogenen Substanzen verliehen wird. So wären nach den jetzigen Bestimmungen in den USA das Insulin, Penicillin, Streptomycin und Cortison zur Anwendung am Menschen nicht freigegeben worden.

Abschliessend sei noch auf die Stoffwechselstörungen hingewiesen.
Auf Grund der Ergebnisse im Tierversuch kommt T Ö N D U R Y (1963) zu der Feststellung, dass Zellen, die stark wachsen und die in der Differenzierung begriffener Organanlagen gehören, einen sehr intensiven Stoffwechsel haben und gegen Schädigungen jeglicher Art sehr empfindlich sind. Zur Zeit der Differenzierung steigt der Sauerstoffverbrauch ausserordentlich an. An Stellen von be-

sonders grosser morphogenetischer Bedeutung wird reichlich Ribonukleinsäure synthetisiert (besonders bei Säugern). Im sich entwickelnden Keim kann der Stoffwechsel durch Oxydationshemmungen so gestört werden, dass es zu Fehlentwicklung und dadurch zu Missbildungen kommt (B Ü C H N E R 1962).
Feststehende Missbildungskomplexe nennt W E I C K E R (1963): Als Folgen der Bestrahlung Gravider mit Röntgenstrahlen die "Strahlenembryopathie", die bis 1963 in ca. 3ooo Fällen beschriebene "Röteln-Embryopathie" und die "Thalidomid-Embryopathie".
Vom Tierversuch her leitet W E I C K E R noch als weitere, ihm wichtig erscheinende Embryopathie ab die "Sauerstoffmangel-Embryopathie". Je nach Zeitpunkt des einsetzenden Sauerstoffmangels können bei der Sauerstoffmangel-Embryopathie auch Skelettmissbildungen die Folge sein.

b) Entwicklungsstörungen am Bewegungs- und Halteapparat

Den Vorgang bei der Entstehung von Missbildungen der Extremitäten erklärt T Ö N D U R Y (1967) auf Grund seiner Erfahrungen und Beobachtungen in Tierversuchen wie folgt:
Eine Missbildung der Extremitäten kann durch Störung der frühzeitig bestehenden Wechselbeziehungen zwischen Blastem und dem Epithel der Knospe oder durch Zerstörung der apikalen Epithelleiste hervorgerufen werden.

Ebenfalls als Folge von Beobachtungen im Tierversuch hält v. K R E Y B I G (1966) die Extremitätenmissbildungen für die charakteristische Embryopathie.

An Hand der Literatur liessen sich folgende Extremitätenmissbildungen durch teratogene Substanzen zusammenstellen:

Obere Extremitäten

Totales Fehlen beider Arme - Amelie - im Schultergürtel, mit oder ohne Knochenbildungsstörungen und Verformungen der Schulterblätter. Die Schlüsselbeine scheinen nicht beteiligt.

Totale Humerusaplasie mit gleichzeitiger Aplasie des Radius und des radialen Strahles. Die Ulna ist zumeist gleichzeitig verkürzt, deformiert, gelegentlich rudimentär. Veränderungen der Schulterblätter wie bei Amelie.

Subtotale Humerusaplasie mit Fehlen von bis fast vier Fünftel des Oberarmknochens. Radiusaplasie mit Deformierung der Ulna. Veränderungen der Schulterblätter wie bei Amelie können vorkommen.

Partielle, proximale Humerusaplasie mit gleichzeitiger Radiusaplasie und Verformung der Ulna; beide Missbildungen - Radiusaplasie und Deformierung der Ulna - können durch eine Synostose eines rudimentären Radius mit einer stark verkrümmten Ulna ersetzt sein.

Gelegentlich Hypoplasie des Humerus, dann meist im proximalen Teil mit fehlendem Humeruskopf. Der distale Teil des Humerus kann normal geformt sein.

Isolierte Radiusaplasie. Ulna ist meist verkürzt und deformiert.

Subtotale oder partielle Aplasie des Radius mit deutlicher Hypoplasie des vorhandenen Radiusrestes. Betroffen ist in diesen Fällen der distale Radiusanteil, der mit dem proximalen Teil der verstärkt wirkenden Ulna eine Synostose bildet.

Gelegentlich totale Radiushypoplasie bei normal erscheinender Ulna.

Aplasie des Radius mit Daumenaplasie. Gelegentlich fehlt auch der 2. und 3. Finger. Bei totaler Humerusaplasie können die Finger 1 bis 4 fehlen.

Isolierte totale, subtotale und partielle Daumenaplasie. Beim Daumen beginnt wie beim Humerus die Aplasie proximal. Die leichteste Form weist lediglich eine Aplasie des Metacarpale I, die nächste des Metacarpale I und des Daumengrundgliedes auf. Es sind auch Fälle von alleiniger Daumenhypoplasie, wobei der Daumen in seiner ganzen Länge nur dünner erscheint, sowie lediglich eine Hypoplasie des Metacarpale I beschrieben. Bei den beiden letztgenannten Missbildungen treten dann meist verminderte Entwicklung der Thenarmuskeln auf.
Gelegentlich treten Verdoppelungen und sogar Verdreifachungen des Daumenstrahles als Reduktionsfehlbildungen des Daumens auf. Nicht selten konnte Daumentriphalangie beobachtet werden. Triphalangie kann bei Verdoppelung des Daumenstrahls bei beiden, bei Verdreifachung bei zwei der drei vorhandenen Daumen auftreten.

Untere Extremitäten

Femuraplasie (totale, subtotale und partielle). Subtotale und partielle beginnen immer proximal. In allen drei Fällen fehlt das Hüftgelenk. Die Tibiaaplasie ist nicht wie bei den oberen Extremitäten die Radiusaplasie die Zwangsfolge, doch kommt sie gelegentlich vor. Femuraplasie kann auch allein auftreten.

Tibiaaplasie. Sie kann als totale, subtotale und partielle Aplasie allein oder mit einer totalen oder partiellen Femuraplasie vergesellschaftet sein. Während die Femuraplasie stets proximal, ist die Tibiaaplasie analog der Radiusaplasie immer distal.

Bei der Aplasie am tibialen Fuss-Strahl treten Hemmungsbildungen der Grosszehen, Verdoppelungen und Verdreifachungen sowie Triphalangien auf. Im Gegensatz jedoch zur Hand und den Fingern sind die 2. und 3. Zehe an der Fehlbildung nur sehr selten beteiligt; man findet häufiger Verdoppelungen und Verdreifachungen, seltener jedoch Triphalangien.

Im übrigen verhalten sich die Fehlbildungen an den unteren Extremitäten wie die an den oberen Gliedmassen.
Der Beckengürtel ist an den Missbildungen mit gelegentlicher Aplasie oder Hypoplasie des Schambeines beteiligt. Die Ausbildung einer Hüftgelenkspfanne hängt sicherlich von dem Vorhandensein eines Femurkopfes ab.

Insgesamt sind die unteren Extremitäten seltener betroffen als die oberen.

c) Einwirkung der Medikamente als Ursache der Embryo- und Foetopathie

Aus der Literatur hat P Ü S C H EL (1967) für die Zeit von 1500 bis 1850 insgesamt 94 Fälle zusammentragen können, bei denen Fehlen der Arme oder Beine, Amelien, Peromelien und Fehlbildungen beschrieben wurden, die anscheinend Strahldefekte waren. Ausserdem fand er noch Beschreibungen von 23 Phokomelien. Auch in den folgenden Jahren finden sich Hinweise auf Missbildungen verschiedener Schwere und Arten. Solange die Kenntnisse über die normale Entwicklung des menschlichen Keimes grösstenteils nur auf Vermutungen beruhten, war jeder Versuch einer Erklärung der Entstehungen von Missbildungen hypothetisch.

Die zunehmenden Verbesserungen der Forschungs- und Untersuchungsmethoden liessen eine gezielte Forschung auf dem Gebiet der Entwicklungsgeschichte des Menschen und im weiteren Verlauf auch der Teratogenese langsam anlaufen.
Seit geraumer Zeit fehlt es nicht an Hinweisen auf die Entstehungsursachen der Missbildungen durch schädigende Substanzen. Misslungene Abtreibungsversuche mit Drogen und chemischen Stoffen führen zu Geburten missgebildeter Kinder. Es liessen sich Zusammenhänge zwischen Fehlbildung und schädigender Substanz kaum von der Hand weisen.
Die sich überstürzenden Meldungen und Berichte über gehäuftes Auftreten von Missbildungen um das Jahr 1960 führen zu neuen Impulsen, die teratogene Wirkung von bereits bekannten und verwendeten sowie neu einzuführenden Medikamenten wenigstens im Tierversuch zu ergründen.

Ethische und moralische Gründe sprechen gegen eine planmässige Erforschung der Teratogenese am menschlichen Keim. Um die Gesetzmässigkeiten intrauteriner physiologischer und pathologischer Entwicklungsvorgänge kennenzulernen, muss man sich des Tierversuches bedienen. Nur im Tierversuch ist es möglich, morphologische Untersuchungen bestimmter Missbildungstypen in mehreren aufeinanderfolgenden Phasen intrauteriner Entwicklung zu bestimmten. Sie ermöglichen das Verständnis der Fehlbildungen in den einzelnen Entwicklungsabschnitten.
"Der wichtigste Schritt zur Aufklärung der initialen Faktoren einer Entgleisung im sensiblen Blastem kann nur vollzogen werden durch eine intensive Zusammenarbeit von Biochemikern und morphologisch versierten Embryologen. Auch diese Analyse ist nur im Tierexperiment möglich. Die so gewonnenen Erkenntnisse dürfen als Basis für die Teratogeneseforschung beim Menschen betrachtet werden." (D E G E N H A R D T 1967)

Die Wichtigkeit des Tierversuchs wird allgemein anerkannt (TÖNDURY 1963, TUCHMANN - DUPLESSIS, MERCIER - PAROT 1964, v. KREYBIG 1966, RICKENBACH 1963, PLETSCHER 1965 und viele andere Autoren). Es fehlt jedoch auch nicht an Warnungen, die Ergebnisse des Tierversuches kritiklos auf den Menschen zu übertragen. (WIEDEMANN 1962, v. KREYBIG 1966, MAYER 1965, PLETSCHER 1965, REIFFENSTUHL 1964, HELWIG 1967, DEGENHARDT 1967 u.a.).

Begründung finden die Warnungen vor der Übernahme der Tierversuchsergebnisse auf den Menschen durch die zahlreichen abweichenden Ergebnisse mit gleichen Substanzen unter gleichen Bedingungen und gleicher Dosierung bei den gleichen Tierarten. Diese Abweichungen sind oft erheblich. Eine Erklärung für diese Diskrepanzen ist nicht bekannt.

Am ehesten, meint HELWIG (1967), sind die experimentelle Ergebnisse bei Primaten auf den Menschen übertragbar. KURZ (1963) findet die besondere Eignung von Affenweibchen für die Erforschung teratogener Substanzen naheliegend, weist aber gleichzeitig auf die Schwierigkeiten, die sich aus der langen Tragzeit und der Notwendigkeit, Versuche über mehrere Generationen laufen zu lassen, ergeben.

Neben den art- und rassenspezifischen Unterschieden, die eine Hauptschwierigkeit bei der Bestimmung teratogener Aktivität im Tierversuch darstellen, bilden Umweltfaktoren eine weitere Störungsquote. So finden LOOSLI und THEISS (1964) bei der Anwendung der gleichen Substanz zunehmende Häufung von Missbildungen bei der gleichen Species erst mit 3ooo mg/kg, während andere Autoren diese Ergebnisse schon bei 31 bis 5o mg/kg verzeichnen.

An Hand seiner Beobachtungen im Tierversuch weist WIEDEMANN (1964) nach, dass eine beim Menschen

teratogen wirkende Substanz zwangsläufig nicht unbedingt auch beim Tier teratogen wirken muss. So liessen sich die Syndrome, wie sie beim Menschen als Thalidomid-Embryopathie bezeichnet werden, im Tierversuch nicht rekonstruieren. Hierin sieht W I E D E M A N N eine "Diskrepanz zwischen Tierversuch und Humanbeobachtung."
Zu fast der gleichen Zeit finden L O O S L I und T H E I S S mit der gleichen Substanz wie W I E D E M A N N bei Kaninchen, wenn diesen 3o bis 1oo mg/kg verabreicht wird, ein Missbildungsspektrum ähnlich den Bildern, wie sie beim Menschen bereits bekannt sind.
Überschätzung oder Unterschätzung sind Gefahren, die aus der artspezifisch verschiedenen Empfindlichkeit gegenüber teratogenen Noxen schliesslich auch beim Menschen negativ resultieren können. Sicherheitsgründe - wie die hohe angewandte Dosierung - im Tierversuch enthalten Gefahren der Überschätzung. Andererseits lässt das Fehlen von Missbildungen trotz scheinbarer hoher Versuchsdosis nicht unbedingt auf gefahrlose therapeutische Anwendung beim Menschen schliessen. Bis 196o, meint W E I C K E R (1963), kann man als wissenschaftlich interessantes Faktum hinnehmen: Eine Substanz, die bei mehr oder weniger hoher Dosierung im Tierversuch teratogene Wirkung zeigt, ist bei Anwendung empfohlener therapeutischer Dosen beim Menschen nicht teratogen.
Seit den zahlreich aufgetretenen Missbildungen der Jahre 1958 bis 1962 ist dieser Standpunkt nicht mehr haltbar. Bei der Prüfung der Toxicität einer Substanz im Tierversuch verlangen Klinik und Behörden heute ausdrücklich die Überschreitung der Toleranzgrenze und die Erzeugung eines toxischen Effektes sowie dessen qualitativen Nachweis. Da die Beurteilung eines Präparates weniger nach der Art und Häufigkeit der beobachteten Schädigungen wie nach dem Ver-

hältnis der toxischen zur therapeutischen Dosis richtet, ist eine toxische Reaktion dieses zu untersuchenden Präparates notwendig. Grosse Differenz zwischen den beiden kritischen Dosiswerten vermindert das Risiko für die Anwendung dieses Präparates am Menschen. Ergebnisse aus Tierexperimenten sind mehr als Hinweis als zur Voraussage für die beim Menschen zu erwartende Reaktion zu werten. Man muss mit qualitativen wie auch quantitativen Abweichungen bei der klinischen Erprobung am Menschen im Gegensatz zu den Ergebnissen des Tierversuches rechnen (L O O S L I und T H E I S S 1964). Nach v. K R E Y B I G (1966) liegt die Bedeutung eines teratogenen Effekts für den Menschen allgemein dann vor, wenn die teratogene Noxe bereits bei therapeutischer Dosis manifest wird. "Je weiter die teratogene Dosis von der therapeutischen Dosis entfernt liegt und je mehr sie sich der mütterlichen DL_{50} nähert, umso geringer wird die klinische Bedeutung des Befundes." (L O O S L I und T H E I S S 1964). Der Vergleich von Ergebnissen der Tierversuche mit klinischen Versuchen sollte nicht auf Gewichtsdosen pro kg Körpergewicht, sondern auf pharmakodynamischen Einheiten des zu prüfenden Präparates beruhen. Präparate mit weiter kritischer Phase und geringer Neigung zur Artspezifität werden in ihrer unspezifischen teratogenen Wirkung relativ leicht nachweisbar sein. Auf Grund ihrer generellen Toxicität werden sie kaum jemals in gefährlichen Dosierungen zur Anwendung kommen. "Beobachtungen von kurzer kritischer Phase einer teratogenen Aktivität sollten daher unseres Erachtens ein Argument für ungünstige Beurteilung eines Präparates sein." (L O O S L I und T H E I S S 1964).
Nach den gleichen Verfassern bietet die Verwendung verschiedener Tierarten bei der Beurteilung der teratogenen Wirkung einer Substanz eine zusätzliche Sicherheit gegen

Fehlurteile. Dadurch kann nicht nur die aberrante Resistenz sowie aberrante Sensibilität einer Species erkannt, sondern auch durch die Anzahl der reagierenden Testarten die Wahrscheinlichkeit teratogener Wirkung auf den menschlichen Keim vergrössert werden. Nicht fassbar bleiben die Fälle aberranter Sensibilität des Menschen gegen eine Substanz bei absoluter Resistenz herangezogener Versuchstiere. Als absolut letzte Stufe vor der Freigabe eines neuen Präparates ist seine klinische Prüfung ein unumgängliches Postulat. Nach Meinung von L O O S L I und T H E I S S kann wahrscheinlich mit hoher Dosierung bei Versuchstieren jede pharmakodynamisch aktive Substanz ebensogut Missbildungen wie postnatale toxische Reaktionen hervorrufen. Es erscheint jedoch nicht ratsam, Präparate, die bei hoher Dosierung im Tierversuch Missbildungen erzeugen, ohne weitere Kritik der Klinik vorzuenthalten.

Das Ergebnis zahlreicher Tier-Testprüfungen fasst P L E T S C H E R (1965) wie folgt zusammen:

(1) Eine grosse Anzahl exogener und endogener biologisch aktiver Substanzen erzeugt je nach Versuchsanordnung und Versuchstierspecies Missbildungen. Diese Fehlbildungen sind zum Teil unspezifischer Art, d.h. sie kommen bei hoher Dosierung durch Wirkung auf das Embryonalgewebe und die Plazenta oder die Interferenz mit der Sauerstoffversorgung des Foetalgewebes zustande. Einige dieser Substanzen mit im Tierversuch gezeigter teratogener Wirkung sind:

exogen:	endogen:
Coffein	Vitamin A
Nikotin	Adrenalin
Acetylsalicylsäure	Insulin
Hypnotica	Cortison
Imipramin	Östrogene
Meclizin	Gestagene
Tolbutamid	Hypophysenhinterlappenhormone
Trypanblau	
Penicillin	
Streptomycin	
Tetracyklin	

(2) Viele teratogen wirkende Stoffe sind artspezifisch. So erzeugt das Cortison bei Mäusen und Kaninchen Gaumenspalte, bei Ratten jedoch nicht. Auch innerhalb einer Art kann es unterschiedliche Anfälligkeit geben. Ausser äusseren Ursachen scheint bei der Teratogenese auch der Genotyp eine gewichtige Rolle zu spielen.

(3) Einige Medikamente erzeugen embryonale Anomalien nur unter bestimmten Bedingungen wie hoher Dosierung, einem bestimmten Stamm oder besonderer Species. Die gleichen Pharmaka können schon in therapeutischer Dosierung beim menschlichen Keim Fehlbildungen verursachen.

Aus all dem Gesagten geht klar hervor, dass dem Tierversuch und den daraus gewonnenen Erfahrungen und Kenntnissen bei der Einführung neuer Medikamente zur Anwendung am Menschen eine gewichtige Bedeutung zukommt. Bei der klinischen Prüfung muss mit aberranten Reaktionen auch noch dann gerechnet werden, wenn die Ergebnisse der Tierversuche sich gegen eine teratogene Wirkung aussprechen.

T U C H M A N - D U P L E S S I S und M E R C I E R - P A R O T teilen nicht die Ansicht, dass jede chemische Substanz in hoher Dosierung teratogene Wirkung zu Folge hat. Die Art der meisten Tierversuche mit Rückschlüssen auf den Menschen wäre bei Berücksichtigung dieser These wesentlich weniger gewichtig.

d) Wirkungsweise teratogener Stoffe

Antiemetika:

K I N G , W E A V E R S und D E R R haben im Tierversuch mit Ratten bei Anwendung von Meclizin und Chlorcyclizin-Hydrochlorid - zwei Histaminhemmstoffen - Missbildungen erzeugen können, wenn sie diese Substanzen in der kritischen Phase der Organentwicklung verabreichten. Sie konnten Mikromelien, Störungen der Calcifikation, Mikrostomie, Gaumenspalte, Zungen-Gaumenverschmelzungen beobachten. Verfasser weisen darauf hin, dass die Gefässwirkung des Histamin beim Tier umgekehrt der Wirkung beim Menschen ist. Vom Antihistamin Meclizin erwartet man eine teratogene Wirkung. Nachfolgende Versuche liessen erkennen, dass sowohl das Meclizin wie auch das Chlorcyclizin-Hydrochlorid metabolisiert wird. Trotzdem bleiben beide Substanzen stark teratogen. Die beobachtete Metabolisierung tritt sowohl beim Rhesus-Affen wie auch beim "Duroc Schwein", zwei weiteren Versuchstieren, auf.
Im Tierversuch konnte ferner bewiesen werden, dass die bei den Ratten beobachteten Missbildungen nicht das gleichzeitig entstandene Hydramnion als Ursache hatten. In Laboruntersuchungen wurde festgestellt, dass beide Substanzen bei Säugern vom Oppossum bis zu den Primaten in Norcyclizin metabolisiert werden. Das Umwandlungsprodukt ist in Bezug auf seine Antihistaminwirkung inaktiv, bedeutet aber in sich selbst für die Ratte ein starkes Teratogen.
Vor der Anwendung von Meclizin warnt L A M P E R T (1964), da im Tierversuch bei Mäusen und Ratten hohe Missbildungsraten bestünden.
Die Behandlung der Emesis und Hyperemesis gravidarum mit Meclizin und Phenothiazinderivaten hat durch die zur

Vorsicht mahnenden Veröffentlichungen von W I N B E R G (1962) über eine teratogene Wirkung des Meclizin eine Unterbrechung erfahren. W A T S O N denkt ebenfalls (Meclizinpräparat "Ancoloxin") an eine teratogene Wirkung. Diese Resultate hielten der Prüfung nicht stand. W A T S O N konnte seine 1962 gemachten Beobachtungen nicht bestätigen. Von den von ihm aufgezählten 1o Missbildungsfällen konnte nur in 1 Falle die Einnahme von Ancoloxin während der empfindlichen Phase bestätigt werden. Dieses Kind war mit einer Analatresie zur Welt gekommen, nachdem die Mutter in der empfindlichen Phase Ancoloxin erhalten hatte.
Für eine teratogene Wirkung des Meclizin sprechen sich auf Grund ihrer Erfahrungen D I G G O R Y und T H O M K I N S O N (1962) aus. Der Zeitpunkt der kritischen Phase war auch in diesen Fällen zum Zeitpunkt der Applikation lange überschritten.
K U R Z (1963) weist darauf hin, dass Meclizin und Pyridoxin im Verdacht der teratogenen Wirkung stünden.
Dem gegenüber steht die weitaus grössere Zahl von Autoren, die auf Grund der Erfahrungen und Beobachtungen sowohl das Meclizin wie das Phenothiazin von dem teratogenen Verdacht freisprechen (F U N C K , K A I S E R , S C H E I D L E , V O E L K E R , W E I C K E R T 1965, S M I T H E L L S und C H I N N 1964, M E L L I N und K A T Z E N S T E I N 1963, P E T E R S E N 1964, V I V E L L 1964, W I E D E M A N N 1964 u.a.).
Für eine Behandlung der Emesis und Hyperemesis mit Antiemetika spricht sich N O A C K (1963) aus. Durch die Behandlung mit diesen Mitteln wird jeder 5. Säugling vor dem abortus arteficialis gerettet. "Die Warnungen vor den gebräuchlichen Antiemetika sind unbewiesen und können deshalb eine indizierte Anwendung nicht blockieren." Von 9 während der Organbildungsphase mit Meclizin behandelten Frauen wurde kein missgebildetes Kind geboren (M E Y B E R G 1963).

L E C K (1962) konnte, seitdem er Ancolixin gegen Hyperemesis gravidarum zur Anwendung brachte, einen prozentuellen Rückgang von Myelomeningocelen und Spina bifida beobachten. D Ö R I N G und H O ß F E L D (1964) kommen auf Grund eigener Untersuchungen zu der Feststellung, dass keine Bedenken gegen eine Behandlung der Hyperemesis mit Meclizin und Phenothiazinen bestehen. Da weiterhin nachgewiesen wurde, dass die Missbildungsrate auf ein Mehrfaches der Durchschnittswerte ansteigt, wenn die Mutter während der Schwangerschaft eine Hyperemesis unbehandelt durchsteht, bestehen eher Bedenken gegen eine Unterlassung einer wirksamen antiemetischen Behandlung. Beide Pharmaka müssen eher als Mittel zur Verhütung teratogener Schäden angesehen werden. Verfasser finden unter 213 mit einem Meclizinpräparat behandelten Müttern nur die Geburt eines missgebildeten Kindes, das sind o,47 %.

Bei 64 Schwangeren, die mit Phenothiazinderivat behandelt wurden, trat nur einmal die Geburt eines missgebildeten Kindes auf. Die Mutter hat in der Schwangerschaft sowohl Bonamin wie Megaphen erhalten. Bei dieser Schwangeren bestand ausserdem die Möglichkeit, dass sie, die am 43. Tage ihrer Schwangerschaft zur stationären Aufnahme kam, nach eigenen Angaben mit einem rezeptfreien Schlafmittel ein thalidomidhaltiges Präparat eingenommen hatte. Die Missbildung des Kindes bestand aus einer Stellungsanomalie beider Daumen, im erbbiologischen Sinne ein leichter Grad einer Dysmelie.

Auf Grund der eigenen Erfahrungen empfehlen D Ö R I N G und H O ß F E L D folgende Dosierung:

Bonamin: zweimal 25 mg oral oder zweimal 5o mg rektal

Megaphen: dreimal 25 mg oral oder abends 1oo mg rektal

L A M P E R T (1965) berichtet, dass auf einem internationalen Symposium in Brüssel 1963 von keinem der 6 namhaften Autoren auf Grund klinisch-statistischer Ergebnisse an irgendwelche teratogene Wirkungen des Meclizin gedacht wird. Auch die Untersucher aus England kommen zum gleichen Resultat.

E L S N E R - M A C K A Y (1964) hebt die fehlende teratogene Wirkung bei Meclizin-Präparaten und auch bei Librium hervor. Es scheint ihm bemerkenswert, dass man bei der Hyperemesis zwar an die Möglichkeit der teratogenen Wirkung durch diese Präparate, nicht aber an die mit der Emesis verbundenen Stoffwechselentgleisung als Ursache von Missbildungen denkt.

In der Unterlassung der Hyperemesis- und Emesisbehandlung sehen D Ö R I N G und H O ß F E L D eine Gefahr für den Embryo. Danach kommt es über die Entgleisung des Kohlehydrathaushaltes, die wahrscheinlich über die Wirkungskette Substratmangel - Oxydationshemmung teratogen im Sinne von B Ü C H N E R wirkt, zu einer Häufung von Missbildungen. Dazu sagt B Ü C H N E R (1966): "Durch Sauerstoffmangel verursachte Missbildungen werden also nach diesen Untersuchungen durch vorübergehende Unterdrückung der für die Zellbildung notwendigen Synthesen, nämlich der DNS-, RNS- und Proteinsynthesen und z.T. durch anschliessende überstürzte und ungeordnete Synthesen grundgelegt. Die Morphogenese der phasenspezifischen Missbildungen nach Sauerstoffmangel oder anderen Atmungshemmungen kann also in dieser Gruppe von Missbildungen aus den mit den Methoden Antodiographie sichtbar gemachten pathochemischen Synthesestörungen abgeleitet werden."

Vitamine:

G I R O U D (1964) berichtet, dass durch Vitamin A-Mangel sowohl bei Foeten der Ratte, Kuh und Schwein Missbildungen auftreten. Die von ihm beobachteten Missbildungen betrafen vorwiegend das Uro-Genitalsystem sowie innere Organe. Fehlbildungen des Bewegungs- und Halteapparates wurden nicht festgestellt. Missbildungen durch Vitamin A-Mangel beim Menschen sind nicht beschrieben.
Auf Vitamin A-Überschuss zeigen Ratten mannigfaltige Missbildungen. Sie reichen vom Nervensystem über cardiovasculäre Missbildungen bis zum Uro-Genitale. Daneben treten auch Missbildungen der hinteren Extremitäten auf, die jedoch von G I R O U D nicht näher beschrieben werden. Bei diesen Fällen der Extremitätenmissbildung ist das Uro-Genitale mit betroffen. Diese Feststellung ist G I R O U D wichtig, da sie an das "Syndrom der Caudalregression" erinnert.
Vitamin D macht nach H E L W I G (1967) bei der Behandlung des Hypoparathyreodismus keine Entwicklungsstörungen.
N E U W E I L E R und R I C H T E R (1963) berichten über Missbildungen als Folge einer Vitamin B_2-Mangelkost und zusätzlicher Verfütterung des Antimetaboliten Isoriboflavin. Die so behandelten Rattenstämme zeigen Verkürzung der Mandibula und der Extremitäten sowie Syndaktylie.
Bei Pantothensäuremangel sieht T H A L H A M M E R (1964) im Tierversuch bestimmte Hydronephroseformen sowie Skelettfehler (Klumpfuss, Gaumenspalte), ausserdem Ventrikelseptumdefekt und Aortenanomalien.
Allgemein, ohne auf einzelne Missbildungen einzugehen, ist W E I C K E R (1963) der Ansicht, dass Mangel an Vitamin A, E, Riboflavin, Pantothensäure, Folsäure und Vitamin B_{12} sowie Übervitaminierung mit Vitamin A teratogen wirken können.

Chemotherapeutika und Antibiotika:

Tierversuche mit diesen Substanzen hinsichtlich einer teratogenen Wirkung liegen nicht vor.
W I L S O N (1962) beschreibt einen Fall von Missbildungen beider Hände eines Kindes, dessen Mutter in der Gravidität mit Tetracyclin behandelt wird. Zweifel an diesem Fall sind insofern berechtigt, als in der Familie der Mutter Missbildungen schon aufgetreten waren.
S H I R K E Y (1964) berichtet über Verfärbungen der Zähne und der langen Röhrenknochen sowie Wachstumshemmungen der Knochen nach Behandlung der Mutter mit Tetracyclinen.
W I E D E M A N N sieht keinen Beweis für eine teratogene Wirkung von Antibiotika, hält es aber für nötig, das Tetracyclin von seiner Anwendung während der Gravidität auszuklammern.
K L I N E , R U S E L L , B L A T T N E R , L U N I N (1964) beschreiben als einzige Wirkung des transplazentaren Tetracyclin auf den Foeten eine Veränderung der Farbe der Zähne.
F U N C K , K A I S E R , S C H E I D L E , V O E L K E R und W E I C K E R T (1965) sehen den Störungsweg des Tetracyclin etwa wie folgt: "Wenn es infolge einer Tetracyclin-Therapie in der Schwangerschaft zu einer Störung des Riboflavinstoffwechsels kommen kann, wäre durch eine Beeinträchtigung der Skelettdifferenzierung des Foeten die Möglichkeit der Entstehung von Missbildungen gegeben." Deswegen empfehlen die Verfasser, die Therapie mit Tetracyclin während der Schwangerschaft auf das notwendige Mass zu beschränken, die Indikation streng zu fassen und die Therapie durch Gaben von Vitamin B zu unterstützen.
F U N C K und Mitarbeiter sehen mit Novobiocin keine Missbildungen, desgleichen auch nicht bei Chloramphenicol. Bei letzterem verweisen Verfasser jedoch auf die Möglichkeit der Schädigung des Foeten, wenn ein Leberparenchymschaden der Mutter besteht. Da das Chloramphenicol durch

die Glukuronsäure in der lebergeschädigten Mutter nicht entgiftet werden kann und der Glukuronsäure-Mechanismus des Foeten noch nicht funktioniert, kann das die Plazenta durchschreitende Chloramphenicol den Foeten schädigen.
Eine schädigende Wirkung durch Sulfonamide können F U N C K und Mitarbeiter nicht feststellen. Das gleiche gilt für Nitrofurantoin.
An Beispielen können F U N C K und Mitarbeiter zeigen, dass die Missbildungsrate bei Frauen, die nicht mit Tuberkulostatika behandelt wurden 4 %, bei Frauen, die mit Tuberkulostatika behandelt wurden, nur 2,7 % betrug.
J E N T G EN S (1964) sieht bei 148 Müttern, die mit Dihydrostreptomycin und kombiniert mit Tuberkulostatika während der Gravidität behandelt wurden, keinen Fall von Missbildungen. Auch F U N C K und Mitarbeiter sehen bei der Behandlung mit INH sowie PAS keine Schäden bei den Foeten.
Eine Niereninsuffizienz der Graviden kann sich nach Ansicht von F U N C K und Mitarbeitern dahingehend auswirken, dass der Streptomycinspiegel auf toxische Werte ansteigt. Es kann auf diese Art zu einer sekundären Schädigung des Foeten durch Streptomycin kommen. Eine Sonderstellung unter den Antibiotika nimmt das Actinomycin wegen seiner zusätzlichen zytostatischen Wirkung ein (E L S N E R - M A C K A Y 1964). Seine Besprechung erfolgt unter den Zytostatika.

Antiepileptika:

J A N Z und F U C H S (1964) sehen bei der Behandlung von 262 Graviden mit antiepileptischen Mitteln nur in 5 Fällen Missbildungen. Diese betreffen nicht direkt den Bewegungs- und Halteapparat. Dreimal wurden Hasenscharten, einmal ein Schiefhals und in einem Fall ein Herzfehler festgestellt.

Auch W I E D E M A N N (1964) sowie F U N C K und Mitarbeiter (1965) finden keine durch die heute üblichen antiepileptischen Mittel verursachten Schäden.
Es empfiehlt sich, die an Epilepsie erkrankte Schwangere möglichst gut mit einer entsprechenden antiepileptischen Therapie einzustellen, um die im epileptischen Anfall auftretende Anoxie,und damit eine sekundäre Schädigung des Foeten zu vermeiden, möglichst auf ein Minimum zu reduzieren.

Antikonzeptiva:

Bisher wurden keine Missbildungen des Bewegungs- und Halteapparates durch Antikonzeptiva bekannt. Diese Substanzen werden nach E L S N E R - M A C K A Y (1964) nicht nur einer Direktwirkung auf die männlichen Keimzellen, sondern auch als potentiell dysgenetisch im Sinne mutagener Veränderungen der Erbmasse verdächtigt. Die Qualität der männlichen Keimzellen ist aber hinsichtlich späterer Missbildungen oder Aborte verantwortlich.

Hormone:

Über den Einfluss des mütterlichen Hormonspiegels auf den Embryo und seine Entwicklung ist die Meinung nicht einheitlich. Lange Zeit hindurch besteht die Ansicht, dass ein grosser Teil der Hormone durch die Plazentaschranke gehindert werde, in entsprechender Konzentration im foetalen Blut aufzutreten. C O U R R I E R beweist als erster, dass Cortison in der Lage ist, die Plazentaschranke zu überwinden. S C H R E I N E R (1966) erkennt, dass selbst körperfremde Stoffe, also auch Medikamente, bis zu einem Molekulargewicht von 6oo in kurzer Zeit in fast der gleichen Konzentration im foetalen wie im mütterlichen Blut zu finden sind.
Ohne Einfluss hält H E L W I G (1967) den physiologischen

Hormonspiegel der Mutter auf Embryonalentwicklung. Wiederholt wurden kindliche Entwicklungsstörungen mit endogen bedingten Veränderungen des Hormon-Konzentrationsspiegels in Verbindung gebracht. Das, meint H E L W I G , ist durch das humorale Gleichgewicht zwischen mütterlichem und kindlichem Kreislauf verständlich. So können eine Hypo- oder Hyperthyreose, ein Prädiabetes oder ein unbehandelter Diabetes die Inkretion foetaler Hormondrüsen frühzeitig anregen oder hemmen.

Nebennierenrinden-Hormone

Nach F U N C K und Mitarbeiter wird die teratogene Wirkung von Cortison im Tierexperiment schon 1950 beobachtet. Aus diesem Grunde bleibt seine Verabreichung in der Schwangerschaft lange Zeit kontraindiziert.
H E L W I G hält die teratogene Wirkung der Glukocorticoide für erwiesen, T Ö N D U R Y (1967) mahnt zur Vorsicht auf Grund der teratogenen Wirkung im Tierversuch.
Die teratogene Wirkung erklärt E L S N E R - M A C K A Y (1964) als Störung des Kohlehydrathaushaltes und dadurch bedingten Sauerstoffmangel.
Auch C O U R R I E R (1964) unterstreicht die teratogene Wirkung des Cortison bei Ratten, ohne auf die einzelnen Missbildungen näher einzugehen.
F U N C K und Mitarbeiter (1965) sind der Ansicht, dass in wenigen Einzelfällen der Zusammenhang zwischen Missbildungen und Cortison-Therapie vermutet werden kann. Trotzdem raten F U N C K und Mitarbeiter von einer Anwendung in den ersten drei Schwangerschaftsmonaten ab. Ähnliche Ansicht vertritt H E L W I G (1967); er dehnt diese Warnung aber auch auf alle anderen Hormongaben in der Schwangerschaft aus.

M A Y E R (1965) hält teratogenen Einfluss des Cortison für sehr strittig. Insgesamt hat die Anzahl der missgebildeten Kinder nach Behandlung der Mutter in der Gravidität mit Cortisonpräparaten 5 Fälle nicht überschritten. Die im Tierversuch mit Corticoiden beobachteten Missbildungen fand L A M P E R T (1964) beim Menschen nicht bestätigt.

Schilddrüsenhormon

Über Tierversuche mit Missbildungen der Extremitäten oder des Skelettes als teratogene Wirkung von Schilddrüsenhormonen ist nichts bekannt. Auch nach E L S N E R - M A C K A Y ist über eine teratogene Wirkung der Thyreoideahormone keine Klarheit gegeben.

F U N C K und Mitarbeiter sehen von antithyreoidalen Substanzen keine missbildende Wirkung.

Bei Einhalten der Substitutionsdosis in der Behandlung während der Schwangerschaft kennt H E L W I G (1967) keine Entwicklungsstörungen. Die hierbei verwendeten Präparate waren Trijodthyronin und Schilddrüsenextrakte. Bei Überdosierung muss allerdings, wie bei der Thyreotoxikose, mit Aborten gerechnet werden.

H E L W I G ist der Ansicht, dass das Parathormon auf die Schwangerschaft anscheinend keinerlei Einfluss hat. Bei Behandlung des Hypoparathyreoidismus mit Dihydrotachysterin und Vitamin D werden keine Entwicklungsstörungen beobachtet.

M A Y E R meint, dass die Anwendung von Thyreostatika im ersten Trimenon der Schwangerschaft Strumen und Hyperthyreosen bei den Kindern zur Folge haben kann. Missbildungen werden bisher jedoch nicht mitgeteilt. Gleiches stellen F U N C K und Mitarbeiter fest. Die Anwendung von Schilddrüsenextrakt wird von F U N C K und Mitarbeitern empfohlen, da dieser die Plazentaschranke schlecht passiert.

Natürlich verbietet sich eine Radiojod-Diagnostik und -Therapie in der Schwangerschaft.

Hypophysenhormon

H E L W I G (1967) berichtet, dass nach Behandlung der hypophysär bedingten Sterilität mit "Human Pitruitary Gonadotropin" - HPG - zwar Mehrlingsschwangerschaften, keine Missbildungen, wohl aber Aborte beobachtet wurden.

Sexualhormone:

Zur Zurückhaltung in der Anwendung von Adrogenen und Östrogenen mahnt T Ö N D U R Y (1967), da beide Substanzen im Tierversuch die in lebhafter Teilung befindlichen Zellen der Extremitätenknospen und anderer Organanlagen angreifen. E L S N E R - M A C K A Y findet in der Literatur in 72 Fällen teilweise erhebliche Störungen des Skelettsystems, des Zentralnervensystems, Gaumenspalten, Spina bifida und Oligophrenie nach Behandlung mit Follikelhormon in der Frühschwangerschaft.

Ein Zuwenig an Progesterol im Tierversuch macht C O U R R I E R (1964) für Missbildungen wie Spina bifida verantwortlich; die Foeten sterben vorzeitig ab. Nach C O U R R I E R ist der Hormonmangel direkt für die Missbildungen und das Absterben verantwortlich.

Zahlreiche Autoren warnen vor der Anwendung der Keimdrüsenhormone in den ersten drei Schwangerschaftsmonaten. Der Grund hierfür ist die Gefahr der Masculinisierung, nicht des teratogenen Effektes (P L E T S C H E R 1964, C O U R R I E R 1964, F U N C K und Mitarbeiter 1965, H E L W I G 1967, M A Y E R 1965 u.a.).

E L S N E R - M A C K A Y wirft die Frage auf, ob nicht in manchen Fällen Blutungen die Ursache sein könnten. Letztlich werden Hormongaben doch vorwiegend wegen drohendem Abort verabreicht.

Pankreashormone

Die Embryopathia diabetica ist lange Zeit hindurch eine der häufigsten Missbildungssyndrome.
Im Tierversuch sind es die hypoglykämisierenden Sulfonamide, die deutliche teratogene Wirkung zeigen.
T U C H M A N N - D U P L E S S I S (1967) können innerhalb dieser Substanzen unterschiedliche Wirkung feststellen. So ist Carbutamid in 25 bis 4o % für Missbildungen verantwortlich, während das Tolbutamid nur 2 bis 4 % Fehlbildungen zeigt.
Auch H E L W I G bestätigt das gehäufte Auftreten von Missbildungen der Foeten, wenn trächtige Mäuse und Ratten mit Carbutamid und Tolbutamid gefüttert wurden.
Über Tierversuche mit Insulin berichtet D I T T M A R (1965). Insulin-Injektionen in den Dottersack von Hühnerembryonen führen zu Dysontogenesen. Die Missbildungen betreffen vorwiegend das Zentralnervensystem. Bei Ratten zeigt auch das Skelett Fehlbildungen, wenn während der ganzen Trächtigkeit Insulin appliziert wird. Erhielten trächtige Kaninchen zwischen dem 6. und 13. Tag ihrer Trächtigkeit täglich 2o - 22 E Insulin, so sind Missbildungen nachweisbar (Mikrocephalie, Augenmissbildungen usw.). Die bei Mäusen beschriebenen multiplen Missbildungen müssen nicht unbedingt eine spezifische Insulinwirkung beweisen. Gleiche Missbildungen finden sich auch bei solchen Tieren, die auf Nahrungskarenz gesetzt waren. Beim Menschen werden die Missbildungen nicht auf Insulinverabreichung zurückgeführt, sondern auf eine relative Überdosierung mit der sich daraus ergebenden Hypoglykämie. Nach D I T T M A R ist Überdosierung bei der Graviden eine Gefahrenquelle für den Embryo. Daneben kann auch eine unzureichende Menge Insulin bei ungenau eingestelltem

Diabetes negative Einwirkungen auf die keimende Frucht haben. Hierin sieht D I T T M A R die Ursache häufiger Missbildungen und intrauteriner Mortalität bei diabetischen Schwangeren.
P E N N I N G und D I T T M A R (1965) glauben, dass bei Missbildungen aus früher Embryonalzeit nicht der Diabetes, sondern die Überdosierung des Insulins mit der daraus resultierenden Hypoglykämie entscheidend ist.
Die Plazentaschranke ist normalerweise für das Insulin unpassierbar, glaubt H E L W I G (1967). Er beschreibt das Missbildungssyndrom bei Kindern diabetischer Mütter wie folgt: Hypo- und Agenesie der kaudalen Wirbelsäule und der Femora in Kombination mit Missbildungen innerer Organe sowie Polydaktylie und Syndaktylie der Zehen. Seines Erachtens ist die Missbildungsrate der Diabetikerinnen dreimal grösser als die anderer Schwangerer.
K U C E R A , L E N Z und M A I E R (1965) berichten über Missbildungen der Beine und der kaudalen Wirbelsäule bei Kindern diabetischer Mütter. Im Gegensatz zur Thalidomid-Embryopathie kommen isolierte Agenesie der Fibula, der Lendenwirbelsäule oder des Sacrum vor.
Als Charakteristikum gilt die Hypo- oder Agenesie der kaudalen Wirbelsäule und der Femora, ferner die verschiedenen Missbildungen der inneren Organe sowie die damit verbundenen Poly- und Syndaktylien der Zehen. Der Einfluss der Dyshormonose auf die Entwicklung des Keimlings im ersten Trimenon führt zu Missbildungen wie Schädeldefekten, Herzfehlern, Nieren- und anderen Organmissbildungen, die im Verlauf der Schwangerschaft zum Absterben des Foeten führen. Die Zahl der lebensfähigen missgebildeten Kinder diabetischer Mütter kann 1o % und mehr betragen. Es ist die Stoffwechselstörung, die bei der Mutter Gefäss-

sklerose zur Folge hat, welche für plazentare Gefässveränderungen verantwortlich ist. Die daraus resultierende Anoxie ist für den sauerstoffempfindlichen Embryo teratogen oder verzögert die Gesamtreife des Kindes. Von dieser Entwicklungsstörung wird das sauerstoffempfindliche Gehirn besonders betroffen. Die Stoffwechselstörung diabetischer Genese ist die Ursache der Embryopathie. Die Embryopathie diabetica muss man sich wohl als biochemischen Effekt vorstellen. Aus der unzureichenden Kenntnis der biochemischen Vorgänge ergibt sich das Unvermogen, die Frage zu beantworten, ob ein bestimmtes Medikament in die biochemischen Abläufe des Entwicklungsgeschehens eingreift oder daselbst Störungen verursacht (M A Y E R 1965).

Durch die Geburt von Riesenkindern und die Häufung angeborener Missbildungen bei mütterlichem Diabetes oder Prädiabetes ist frühzeitig das Interesse auf die potentielle teratogene Wirkung des Insulin gerichtet. Wenn angenommen wird, dass dem Sauerstoffmangel bei dem in Differenzierung begriffenen Gewebe eine gewichtige Rolle zufällt, dann kommt dies in besonderem Masse bei der Störung des Energiestoffwechsels durch Mangel an Glukose zu Geltung. Es fehlt hier das wichtigste Oxydationssubstrat und die Glykolyse wird insuffizient (E L S N E R - M A C K A Y 1964).

Vor den im Tierversuch teratogene Wirkung zeigenden Sulfonylharnstoffen Tolbutamid und Rastinon bei der Behandlung diabetischer Schwangerer warnt L A M P E R T (1964). Um Missbildungen diabetischer Mütter vorzubeugen, hält D I T T M A R (1965) eine Neueinstellung des Stoffwechsels zu Beginn einer Gravidität für wichtig. Den phasischen Toleranzänderungen sollte man mit einer Anpassung begegnen. Bei Stoffwechselschwankungen sollte von Depotinsulin auf Intermediär- oder Altinsulin umgestellt werden. Bei hohem Insulinbedarf und starken Stoffwechselschwankungen sollten fraktionierte, also mehrere kleine Insulingaben verabreicht werden.

Da die oralen Antidiabetika im Tierversuch teratogene Wirkung zeigen, sehen F Ü N C K und Mitarbeiter darin eine Kontraindikation für schwangere Diabetikerinnen. Mit Glukagon werden im Tierversuch Missbildungen erzeugt. Es zeigen sich glaukomartige Augenanomalien, axiale Skelettverkrümmungen sowie Schwanzlosigkeit bei Rattenfoeten. Auswirkungen beim Menschen sind nicht bekannt (H E L W I G 1967).

Analgetika und Antirheumatika:

Salicylate

Wenn der trächtigen Maus in 2 oder 3 Dosen von fast 500 mg/kg Acetylsalicylsäure verabreicht wird, kann teratogene Wirkung beobachtet werden. Diese Dosis ist für den Menschen unbedingt toxisch. Bei normaler Dosierung sieht man keine Fehlbildungen (T R A S S L E R 1965).
L A R S S O N und B O S T R Ö M (1965) haben trächtigen erstgebärenden Mäusen intramuskulär Acetylsalicylsäure, Natriumsalz der Salicylsäure und p-hydroxyl-Benzoesäure verabreicht. Sie finden Resorption der Embryonen sowie Gefäss- und Skelettmissbildungen. Verfasser stehen auf dem Standpunkt, dass die Salicylsäure unverkennbar teratogenen Effekt zeigt.
Bei Mäusen und Ratten sieht T R A S S L E R schon in normaler Dosis das "sodium salicylate", bei Ratten allein nur das "methyl-salicylate" als teratogen wirksam an.
S H I R K E Y (1964) zählt die Acetylsalicylsäure zu den Pharmaka, die in toxischer Dosis teratogen wirken.
F U N C K und Mitarbeiter erwähnen ebenfalls die teratogene Wirkung der Salicylate, weisen aber in diesem Zusammenhang gleichzeitig darauf hin, dass die Missbildungen im Tierexperiment mit Dosen erreicht wurden, die toxisch auf das Muttertier wirken. Gleiche Ansicht hat W E I C K E R (1963).

Beim Menschen wurde keine teratogene Wirkung der Salicylate beobachtet.

Pyrazolone

Von den Pyrazolonen ist bekannt, dass sie in der Zellkultur die Fibroblastenteilung hemmen. Trotzdem sind weder im Tierversuch noch beim Menschen teratogen bedingte Fehlbildungen festgestellt worden (F U N C K und Mitarbeiter 1965).

Phenacetin

B A E T H K E und M Ü L L E R (1965) finden bei Ratten, denen Phenacetin in einer Dosierung von 15o bis 12oo mg/kg verabreicht wird, keine teratogene Wirkung.
F U N C K und Mitarbeiter gehen so weit, wegen negativer Tierversuche das Phenacetin als Analgeticum während der Schwangerschaft zu empfehlen.

Opiate

Nach Verabreichung von Opiaten wird in Einzelfällen foetaler Tod beobachtet. Eine teratogene Wirkung ist bisher nicht festgestellt worden (F U N C K und Mitarbeiter 1965).

Colchizin

Obwohl keine Missbildung nach Behandlung Gravider bekannt ist, sollte die Behandlung unterbleiben, da es sich beim Colchizin immerhin um ein Mitosegift handelt.

Metallverbindungen

M A Y E R zählt Quecksilber und Bleiverbindungen zu den für den Menschen teratogenen Substanzen.
Eine teratogene Wirkung der Goldsalze ist F U N C K und Mitarbeitern nicht bekannt. Sie weisen darauf hin, dass alle Schwermetalle als Enzymblocker in der Gravidität kontraindiziert sind.

Chinin

Das Chinin wurde nach W I E D E M A N N (1964) früher häufiger als heute als Abortivum benutzt. Anscheinend resultieren aus diesen Abtreibungsversuchen mehr oder weniger augenfällige Extremitätenmissbildungen, die amputationsartige Verstümmelungen der distalen Abschnitte aufweisen. Daneben werden Nierenmissbildungen und Spina bifida sowie andere Missbildungen beobachtet.

Auch D E G E N H A R D T berichtet über Fehlbildungen durch Chinin am zentralen Nervensystem und den Gliedmassen.

F U N C K und Mitarbeiter weisen darauf hin, dass dem Chinin ausser einer toxischen auch eine teratogene Komponente wenn auch nur in hoher Dosierung, eigen ist. Es ist daher in der Schwangerschaft kontraindiziert.

Nach E L S N E R - M A C K A Y wird die abortive Wirkung des Chinin in Laienkreisen überschätzt. Es bleibt die Frage offen, ob die Unterbrechung der Sauerstoffzufuhr sich sowohl abortiv wie teratogen auswirken kann.

Auch M A Y E R zählt Chinin zu den teratogenen Substanzen. In den ersten Schwangerschaftswochen führt es zu Aborten oder schweren Schädigungen des Kindes. Erfolgt die Applikation in der Frühschwangerschaft, dann werden Kinder ohne Arme und Beine geboren, erfolgt die Schädigung etwas später, fehlen Hände und Füsse.

Narkotika:

Die Ursachen, die durch Oxydationshemmung und Sauerstoffdefizit zu Missbildungen führen, können auch bei der Narkose in der Frühschwangerschaft Fehlbildungen zu Folge haben. Ähnliche Zusammenhänge dürften auch zu den Missbildungen führen, die nach misslungenen Suizidversuchen Gravider mit Leuchtgas beobachtet werden konnten. Die hohe Affinität des Kohlenmonoxyd zum Haemoglobin hat zwangsläufig einen hohen Sauerstoffmangel im Gewebe zu Folge, wodurch gerade das sauerstoffbedürftige Zellgewebe in der Differenzierung stark

geschädigt werden muss. Hier kann dem Leuchtgas eine den teratogenen Medikamenten gleichzusetzende schädigende Wirkung zugesprochen werden.

Diuretika; Antihypertonika:

Teratogene Schäden durch Diuretika sind bisher nicht nachgewiesen worden (F U N C K und Mitarbeiter 1965). Das gleiche gilt von den Antihypertonika wie von den Rauwolfia-Alkaloiden, dem 1,4-Dihydrazinophthalazinsulfat, den Ganglienblockern und ganglienblockern-ähnlich wirkenden Substanzen (F U N C K und Mitarbeiter 1965).

Neuroleptika:

Es scheint, dass in der modernen Zivilisation mit dem Streben der Menschen, möglichst grossen Anteil an den Errungenschaften des Fortschritts zu haben, auch eine Verbrauchssteigerung an Beruhigungs- und Betäubungsmitteln einhergeht.
Nach T U C H M A N N - D U P L E S I S und M E R C I E R - P A R O T (1964) wuchs der Verbrauch an Neuroleptika bzw. Barbituraten von 45o t bzw. 35o t im Jahre 1958 um das Vierfache bis zum Jahre 1963. Diese Angaben gelten nur für den Bereich der USA.

Barbiturate

Durch die bei Suizidversuchen resorbierten Mengen kam es weder zu Aborten noch wurden Missbildungen beobachtet. Lediglich bei Phenobarbital vermutet T U C H M A N N - D U P L E S I S und M E R C I E R - P A R O T eine teratogene Wirkung.

Phenothiazine, die T U C H M A N N - D U P L E S I S zu den Neuroleptika zählt, sollen bei Anwendung von

Prochlorpromazine und Chlorpromazine sowie Levopromazine an Ratten geringe Anzahl von Missbildungen gezeigt haben. Von seiten der Kliniker werden keine Fehlbildungen berichtet.

Glutethimid

Eine Substanz, die wegen ihrer chemischen Verwandtschaft zum Thalidomid stark teratogen verdächtigt wurde, hat sich weder im Tierversuch (T U C H M A N N -D U P L E S I S und M E R C I E R - P A R O T) noch beim Menschen (W I E D E M A N N 1964) als teratogen bestätigt.

Thalidomid

Mit dieser Substanz liegt ein Stoff vor, der in seiner Vielspältigkeit anscheinend bis zum heutigen Tag noch keine objektive Deutung erfahren hat. Die Ergebnisse der Tierexperimente, die bei anderen chemischen Substanzen mit mehr oder weniger Vorsicht bei der Anwendung beim Menschen zum Vergleich herangezogen werden können, zeigen in diesem Fall stark abweichende Resultate. Hierin ist die Meinung derjenigen Autoren fundiert, die vor einer kritiklosen Übertragung der tierexperimentellen Ergebnisse auf den Menschen warnen.

Nach W E I C K E R (1963) hat die Substanz, so katastrophal die Folgen für die einzelnen Betroffenen auch waren, als Positivum für sich zu beanspruchen, dass das Grenzland zwischen Pathologie und Embryologie durch die "Thalidomid-Katastrophe" erhellt wird.

Eine weitere Schwierigkeit bei der Erforschung der Zusammenhänge besteht darin, die Erhebungen nach Einwirkung erheblich subjektiver Beeinflussung durchführen zu müssen.

Die Unsicherheit spiegelt sich in den widersprüchlichen Berichten wie auch in der uneinheitlichen Nomenklatur für diesen Symptomenkomplex wider.

Durch die ersten Eindrücke veranlasst, wurde von einigen Autoren die Bezeichnung "Phokomelie" gewählt. Andere Autoren gebrauchten die Bezeichnung "Dysmelie". Dieser ist ziemlich weitgehend, da er ausser den Extremitätenmissbildungen auch noch Peromelien, Acheirien, Perodaktylien, Ektro- und Brachydaktylien, Spalthände und Spaltfüsse, Poly- und Oligodaktylien verschiedener Arten und Ätiologien mit einschliesst. Aber auch zu enggefasst war wiederum der Begriff "Dysmelie", weil das sich darbietende Missbildungssyndrom nicht nur die Extremitätenentwicklungsstörungen umfasste. Deshalb hält W E I C K E R die sich allmählich durchsetzende Bezeichnung "Thalidomid-Embryopathie" für richtig. Hierin sind dann auch die Veränderungen und Fehlbildungen aller beteiligten Organe und Organsysteme einbegriffen.

In Tierexperimenten wurde versucht, die beim Menschen beobachteten Fehlbildungen zu rekonstruieren.

R I C K E N B A C H E R (1963) hat bei seinen Versuchen mit Hühnerembryonen sowohl mit Thalidomidtropfen wie mit der reinen Trägersuspension dieser Tropfen gearbeitet. Er konnte im Blastem der jungen Extremitätenknospen Pyknosen und Nekrosen beobachten. Es war kein Unterschied im Umfang wie in der Lokalisation zwischen den Schädigungen bei Anwendung der Thalidomidtropfen und der blossen Trägersuspension feststellbar. Aus seinen Beobachtungen an Hühnerembryonen schliesst R I C K E N B A C H E R für den Menschen: Es ist auch beim Menschen bei exogenen Extremitätenmissbildungen eine Wirkung der Noxe auf das Blastem in Betracht zu ziehen. In Übertragung der errechneten und beobachteten Daten stellt R I C K E N B A C H E R für die entsprechenden morphologischen Entwicklungsstadien folgende Zeittabelle auf:

	Tage mit max. Empfindlichkeit beim Hühnchen	Entsprechendes Entwicklungsalter beim Menschen
Vorhof	3 - 4	32 - 34
Ventrikel	4 - 5	33 - 35
Bulbus	4 - 8	34 - 44
Kammersepten	6 - 8	36 - 44
proximales Extremitätenblastem	4	27 - 3o
Spitzenblastem	(5) - 7 - 8	(35)-38 - 4o

R I C K E N B A C H E R ist der Ansicht, dass sich die Ergebnisse der Versuche am Hühnerembryo gut und zuverlässig auf den Menschen übertragen lassen. Ausserdem fasst er seine Beobachtungen in folgenden zwei Punkten zusammen:

(1) Muss eine Missbildung nicht durch eine primäre Entwicklungshemmung oder Entwicklungsfehlleitung erfolgen. Sie kann auch in der sekundären Zerstörung normal angelegter Gewebe oder Organteile ihre Ursache haben.

(2) Auch den Begleitstoffen, wie im vorliegenden Versuch der Trägersuspension, muss eine gebührende Aufmerksamkeit geschenkt werden. Es scheint, dass dies bisher nicht der Fall war.

Als Versuchstiere verwenden H E I N E , K I R C H M A I R, F I E D L E R und S T Ü W E (1964) Kaninchen. Sie verabreichten Muttertieren zunächst Thalidomid. Trotz hoher Applikationsdosen wurden keine fassbaren teratogenen Schäden festgestellt. Mit Tetrachlorkohlenstoff allein behandelte Kaninchen zeigten ebenfalls das gleiche Ergebnis. Erst die Kombination beider Faktoren haben Missbildungen zur Folge: Radiusstrahldefekte, Encephalocelen und Haemangiom im Stirnbereich, Exencephalie, hydrocephale Schädelkonfigurationen sowie Spaltbildungen der Lippen, des

Kiefers und Gaumens. Radiusstrahldefekte und Dysplasie oder Aplasie des Radius, der 1. und 2. Metacarpal- und Phalangeknochen, Verkürzung der Ulna, Klumphandbildung, Dislokation und rudimentäre Anlagen des Daumens.

H E I N E und Mitarbeiter sehen in der Schädigung der Leber durch Tetrachlorkohlenstoff die Grundlage, die für das Thalidomid erforderlich zur teratogenen Wirkung ist. Schon eine geringgradige Leberinsuffizienz reicht aus, um die Schädigung durch Thalidomid voll zur Wirkung zu bringen. Optimale Summation beider Agenzien bewirkt Absterben des Keimes. Wird Tetrachlorkohlenstoff unterschwellig verabreicht, bleibt eine Wirkung auf die Embryonalentwicklung aus. Allgemein wird von diesen Autoren gefolgert, dass die teratogene Wirkung eines Agens nur dann zustande kommt, wenn die Einwirkung zum Zeitpunkt grösster mitotischer und Stoffwechselaktivität erfolgt, die Dosis für den Foeten nicht letal ist und schliesslich eine zum teratogenen Effekt ausreichende Dosis vorliegt.

Bei seinen Thalidomid-Versuchen mit Meerschweinchen sieht A R B A B - Z A D E H (1965) keine Missbildungen.

Anders verhalten sich die Versuchstiere, wenn ausser der Thalidomidapplikation auch noch mütterliches Serum nach embryopathischer Geburt den Meerschweinchen gegeban wird. Die hierbei beobachteten inneren und äusseren Missbildungen sind den menschlichen Thalidomid-Dysmelien durchaus adäquat. Wird zum Thalidomid-Tierversuch völlig beliebiges menschliches Serum gegeben, so werden keine dysmelischen Veränderungen erzeugt.

T U C H M A N N - D U P L E S S I S und M E R C I E R - P A R O T fassen die Tierversuchsergebnisse mit Thalidomid wie folgt zusammen:

Die Ratte ist zu wenig sensibel.

Bei Mäusen überwiegt die Resorption; nur etwa 1o % zeigen

Anomalien wie Gaumenspalte, Wolfsrachen, Hasenscharte, Katarakte, Schäden des Nervensystems und Anomalien der Gliedmassen.
Hasen sind ziemlich empfindlich. Etwa 3o % Anomalien treten auf. Sie beziehen sich vorwiegend auf das Nervensystem und vereinzelt auch auf die Extremitäten. Die Schwere der Gliedmassenmissbildungen erreicht niemals das Bild der beim Menschen beobachteten Missbildungen. Es finden sich vorwiegend Torsionen und Luxationen.
Bei Rhesusaffen werden nach T U C H M A N N - D U P L E S S I S und M E R C I E R - P A R O T nur Aborte, jedoch keine Missbildungen beobachtet.
Insgesamt beurteilen die Autoren die Tierversuchsergebnisse mit Thalidomid als nicht relevant.
Das gehäufte Auftreten von Missbildungen in der Zeit zwischen 1958 und 1961, die augenfällige Abweichung der gewohnten Missbildungsrate und eine offensichtliche Häufung sich ähnelnder Fehlbildungsarten sowie die Gefahr weiteren Ansteigens der Fälle aktualisieren die Suche nach dem auslösenden Agens, der teratogenen Noxe. Fast gleichzeitig wird von mehreren Autoren der Verdacht der teratogenen Wirkung auf das Thalidomid gelenkt. Nach W E I C K E R (1967) wird allein in Deutschland das sich aus vielen Begriffen herausschälende Missbildungssyndrom in den Jahren 1958 bis 1962 rund 7ooo mal gesehen.
L E N Z (1965) drückt die Beobachtungen der zurückliegenden Zeit so aus: "Bestimmte Missbildungskombinationen sind für Thalidomid in dem Sinne pathognomostisch, dass sie vor Einführung dieses Mittels niemals beschrieben worden sind. Andere Missbildungen sind den Thalidomid-Missbildungen zwar ähnlich, kamen aber auch früher gelegentlich vor.

Viele von ihnen lassen sich in genauer Betrachtung unterscheiden. Hierzu gehört eine seltene Form von "Phokomelie" mit Aplasie des Radius, fünf Fingern, Hypoplasie der Kleinfinger und medianem Hämangiom auf Nase und Oberlippe."
Seine Beobachtungen über die Zunahme der Gliedmassenmissbildungen fasst W I E D E M A N N (1962) in den Begriff "Dysmelie-Syndrom" zusammen. An den oberen Extremitäten kann dieses Syndrom von einer einfachen Triphalangie des Daumens über eine Hypo- bis Agenesie dieses Fingers und der zugehörigen Strahlenabschnitte, einer Radiushypo- oder -aplasie und atypischen Phokomelien bis zur Amelie aufweisen. Dazu treten Begleitanomalien, wie z.B. der teleangiektatische "Schnurrbart"-Naevus sowie weitere recht aussergewöhnliche Missbildungen. Aus diesem Symptomenkomplex glaubt W I E D E M A N N, eine neue spezielle Embryopathie herleiten zu müssen. Den Zusammenhang mit dem Thalidomid als Teratogen bei diesem Missbildungskomplex unterstreicht W I E D E M A N N mit dem Hinweis, dass auf Grund eigener brieflicher Mitteilungen von "in fernen südlichen Regionen" tätigen Ärzten, die in ihrem Reisegepäck thalidomidhaltige Präparate mitgeführt hatten und deren in jener Gegend schwanger gewordene Frauen Kinder mit "Dysmeliesyndrom" in einer ganz anderen Umwelt zur Welt gebracht haben.
Auf Grund seiner Ermittlungen im eigenen Einzugsgebiet macht W E I C K E R und H U N G E R L A N D (1962) bei der anscheinend neuen Embryopathie mit einem fest umrissenen Fehlbildungsbild als einzige Gemeinsamkeit bei der Anamnese die retrospektive Feststellung, dass die Mütter der missgebildeten Kinder in der Schwangerschaft ein thalidomidhaltiges Präparat genommen hatten.
Die gleichzeitige Nachricht über Zunahme von Phokomelien in Liverpool und in Schweden, wo in beiden Fällen der Handel

in dieser Zeit mit auf dem Markt befindlichen thalidomidhaltigen Präparaten deutlich stark war, bestärkt W E I C K E R und H U N G E R L A N D in der Annahme des direkten Zusammenhanges der Missbildungen mit dem Thalidomid. Fast den gleichen Weg sind L E N Z und K N A P P (1962) gegangen. Ihre Umfrage bei Müttern, die missgebildete Kinder geboren haben, bestärkt bei ihnen nicht nur den Verdacht der teratogenen Wirkung des Thalidomid sondern lässt auch den Zeitpunkt der "kritischen Phase" annähernd festlegen. Dabei zeigt sich auch, dass im Vergleich zur zeitlichen Applikation die teratogene Noxe zu Beginn der "kritischen Phase" Phoko- und Amelien der oberen Extremitäten und gegen Ende der "kritischen Phase" wesentlich geringere Missbildungen wie z.B. Dreigliedrigkeit des Daumens zur Folge hat. Unter den von L E N Z und K N A P P erfassten und ausgewerteten Fällen finden sich nur zwei, bei denen trotz Einnahme in der "kritischen Phase" eines thalidomidhaltigen Präparates keine Thalidomid-Missbildungen zustande kommen. Bei der Auswertung der Fälle finden L E N Z und K N A P P , dass bei der Hälfte der Fälle nur die Arme, bei einem Viertel Arme und Beine, bei einem Sechstel die Ohren fehlen.
L E N Z , T H E O P O L D und T H O M A S (1964) finden bei bestehender Thalidomid-Anamnese ein gehäuftes Auftreten von Triphalangie neben anderen Missbildungen. Die Gliedmassenmissbildungen umfassen: Fehlen des Radius rechts, Aplasie der linken Tibia, von der rechten Tibia nur vorhandener Kopf, Subluxation des linken Kniegelenkes, linker Fuss nach innen gedreht, Klumpfuss beiderseits, Polydaktylie, Aplasie des rechten Radius, Verkürzung und Deformierung rechter Unterschenkel, rudimentäre Tibia, Hypoplasie der Radii und der 1. Strahlen, rechtsseitige

proximale radioulnare Synostose, rechte Klumphand, Syndaktylie der Daumen und Zeigefinger, Hypoplasie des 1. Strahles links, rechts Hypoplasie des Metacarpale I und drei hypoplastische Daumenphalangen; Hüftgelenksdysplasie; Hypoplasie der Tibia beiderseits, Klumpfüsse; rechter Fuss verdreht. Ausser diesen Extremitätenmissbildungen werden noch weitere Missbildungen beobachtet. An einer Korrelation zwischen der Schwere der Missbildungen und der Thalidomid-Einnahme zweifelt V I V E L L (1964). Gleichzeitig stellt der von V I V E L L beschriebene Fall die Zwangsfolge einer Missbildung nach Thalidomid-Einnahme während der "kritischen Phase" in Abrede. Bei diesem Fall handelt es sich um eine Arztfrau. Folgender Verlauf: Am 3.7. Tag der letzten Menses. Patientin nimmt bis zum 21.8.1961 täglich 1/2 Tablette eines Thalidomid "forte"-Präparates. Das Neugeborene zeigt keine Missbildungen. Eine andere Schwangere hat in der "empfindlichen Phase" nur eine einzige Tablette Thalidomid genommen und bringt ein missgebildetes Kind zur Welt. Es finden sich bei dem Kinde: Klumphand, Strahlreduktion und Radiusaplasie. W I E D E M A N N stellt folgende Hauptleitsymptome der Thalidomid-Embryopathie zusammen: "Dysmelie, die von Minimalausprägung im Sinne etwa einer Thenar- bzw. Daumenhypoplasie (oder auch Überschussregeneration vom Typ der Daumentriphalangie oder -vermehrfachung) in "teratologischer Reihe" über Radiushypo- oder -aplasie zur atypischen Phokomelie und schliesslich zur Amelie geht. Analoge Situation natürlich im Bereich der seltener betroffenen unteren Extremitäten; besonders tragisch die Fälle tetrameler Schädigung." Im weiteren Verlauf zählt W I E D E M A N N auch die Missbildungen anderer Organsysteme auf.

Die Thalidomid-Embryopathie hat nach W I E D E M A N N ein charakteristisches neues Bild bzw. Syndrom von beträchtlicher Variabilität gebracht. Auch der von H U B E R (1964) berichtete, etwas abweichende Fall sei hier erwähnt: Eine Gravide, die in der Zeit kurz vor Beginn der Schwangerschaft bis etwa zur 7. Woche, also während des gesamten Zeitraums der "kritischen Phase", ein Thalidomidpräparat eingenommen hat bekommt ein Kind, welches keine der als typisch bekannten Merkmale einer Thalidomid-Embryopathie zeigt. Das Kind hat klinisch und röntgenologisch das typische Krankheitsbild der Chondrodystrophie. H U B E R wirft die Frage auf, ob es sich um ein zufälliges Zusammentreffen oder ob es sich um eine so stark dominierende Mutation handelt, dass das Thalidomid gar nicht erst zur Entwicklung gelangen konnte.
Einen weiteren Fall, der von der erwarteten Norm abweicht, berichtet A L B E R S (1962) mit folgendem Verlauf:
Eine Drittgebärende hat während der ersten beiden Schwangerschaften laufend ein Thalidomidpräparat genommen. Die beiden ersten Kinder zeigen keine Missbildungen. Das dritte Kind hat verstümmelte Arme. Im letzten Fall hat die Mutter zu Beginn der Gravidität 3o Tage lang ein Thalidomidpräparat und ab zweitem Monat nur ein Barbitursäurepräparat genommen.
Eine ausführliche Zusammenfassung der Extremitätenmissbildungen, wie sie sich auf Grund eigener Untersuchungsergebnisse finden, bringt W E I C K E R (1967) (siehe oben).
Zahlreiche Autoren stimmen mit P L E T S C H E R (1965) darin überein, dass die teratogene Wirkung des als Hypnotikum entwickelten Medikaments nicht mehr bezweifelt werden kann. Für P L E T S C H E R sind folgende Gründe ausschlaggebend:
(1) Nach der Einnahme von Thalidomid-Präparaten in der

Schwangerschaft tritt das Bild der Phokomelie, einer sonst selten auftretenden Missbildung, gehäuft auf.

(2) Die Zunahme des Missbildungstypus ist geographisch auf die Länder beschränkt, die einen deutlichen Verbrauch dieses Medikaments aufweisen.

(3) Nach der Handelssperre von Thalidomid kann eine deutliche Abnahme der entsprechenden Missbildungen beobachtet werden.

Anders ist es um den Wirkungsmechanismus bestellt. Hier liegen keine einheitlichen Ansichten vor.

J Ö R G E N S E N (1964) sagt, dass die Wirkungsweise des Thalidomid noch nicht geklärt ist. Er weist auf die Tatsache hin, dass das Thalidomid und das Riboflavin eine CO NH CO - Sequenz gemeinsam haben. Es bleibt offen, ob die eigentliche Missbildungsursache eine Blockierung der Co-Ferment-Funktion des Riboflavins darstellt. In diesem Falle wäre die unmittelbare teratogene Noxe also ein Vitaminmangel.

Auch P L E T S C H E R stellt nur Vermutungen zur Diskussion. Es wird demnach vermutet, dass die Teilstücke des unter Sprengung des Ringes abgebauten chemischen Körpers des Thalidomid, die als Glutaminsäureabkömmlinge mit der Struktur der Folsäure Ähnlichkeit haben, als Metaboliten sich letztlich mit der Folsäure überlagern. Für den normalen Nucleinsäurestoffwechsel ist die Folsäure wesentlich. Eine weitere Vermutung liegt in der Möglichkeit, dass der Wirkungsmechanismus des Thalidomid störend in die Funktion des Vitamin B eingreift. T U C H M A N N - D U P L E S S I S und M E R C I E R - P A R O T (1964) glauben auch an die Wirkungsweise des Thalidomid durch Vermittlung eines seiner Metaboliten. Neben der Folsäure ist es die Glutaminsäure,

die durch die antagonistische Wirkung eines Metaboliten des Thalidomid gestört wird. Als Begründung für diese Hypothese weisen die Verfasser auf die geringe Toxicität des Präparates bei Erwachsenen hin, die mit der Schädigung für den Embryo kontrastiert. Dadurch wird die Ansicht suggeriert, dass diese Substanz durch die Vermittlung eines seiner Metaboliten seine teratogene Wirkung erzielt.
K R Ü C K E M E Y E R (1965) lehnt es ab, das Thalidomid allein für das gehäufte Auftreten der Missbildungen verantwortlich zu machen. Das "chemische Trauma" kann nicht der einzige Kausalfaktor sein, vielmehr müsse es sich um ein multikausales Geschehen handeln. Hierbei können auch genetische Einflüsse mitspielen, die den Grad der Sensibilität der Ansprechbarkeit auf die exogene Noxe bestimmen.
Die Folgerungen aus den bisherigen Veröffentlichungen und eigenen Beobachtungen führen K R Ü C K E M E Y E R zu der Annahme, dass es ausser diesen Defektbildungen, dem "spezifischen" Agens, noch eines zusätzlichen unspezifischen Reizes bedarf. Dieser braucht allein durchaus nicht teratogen zu sein. Es wird in der durch das Agens geschaffenen Zustandsänderung eine hemmende Wirkung auf die Strahlenentwicklung oder die Entwicklung eines anderen Organsystems erzeugt. Auf diesem Wege liesse es sich erklären, warum es in dem einen Fall zu einer Missbildung nach Thalidomid-Einnahme kommt und in dem anderen Fall nicht.
K R Ü C K E M E Y E R ist auf Grund seines eigenen pathologischen Materials der Ansicht, dass ein allmähliches Ansteigen der Missbildungen in den letzten Jahren deutlich zu verzeichnen ist.
Die Frage, ob die Wirkung des Thalidomid noxenspezifisch, organspezifisch oder phasenspezifisch ist, wird von zahl-

reichen Autoren verschieden behandelt. Öfters wird eine Summation mehrerer Faktoren angenommen (W I E D E M A N N , L O O S L I und T H E I S S , D E G E N H A R D T , E L S N E R - M A C K A Y u.a.).
Das gleiche gilt für die Frage, ob die teratogene Wirkung von der Dosis abhängig ist oder nicht. Oft ist im Tierversuch nur mit maximalen, für den Menschen absolut toxischen Dosen eine teratogene Wirkung zu erzielen. Einige Autoren sind der Ansicht, dass eine Dosisunabhängigkeit vorliegt und die Sensibilität entscheidend ist.

Für die nächste Gruppe der Medikamente wurde die von T U C H M A N N - D U P L E S S I S und M E R C I E R - P A R O T im Tierversuch gewählte Einteilung übernommen. Die Sammelbezeichnung lautet:

Geschwulsthemmende Substanzen: Zytostatika

Die hemmende Wirkung dieser Präparate ist nicht auf das Neoplasma spezifisch gerichtet. Diese Stoffe üben ihre hemmende Wirkung auf mitoblastische Effekte jedes Gewebes aus.
Dem Charakter der Wirkungsweise entsprechend unterteilen obige Verfasser diese Substanzen in drei Gruppen:
Alkyle (sie denaturieren das Nukleoprotein)
Antimitotika (sie verhindern die Zellteilung)
Antimetaboliten (sie halten die Zellteilung dadurch auf, dass sie die Synthese eines essentiellen Metaboliten der Zelle verhindern)

Alkyle:

Dadurch, dass sie die Desoxyribonükleinsäure denaturieren und präcipitieren, kommt ihre Wirkung der Strahlenwirkung gleich. Dieser Umstand brachte ihnen auch den Namen Radiomimetika.

(a) Chlorethazin

Diese Substanz ruft im Tierversuch Extremitätenmissbildungen hervor. Der morphologische Typ und die Schwere der Missbildungen hängen vom Zeitpunkt der Applikation ab. Die teratogene Wirkung wird schon mit einer kleineren als 1/3 der für das Muttertier letalen Dosis erreicht.
Beim Menschen sind noch keine Missbildungen berichtet.

(b) Triethylenmelanin (TEM)

Es wirkt stark toxisch, vorwiegend abortiv. Seine teratogene Wirkung scheint begrenzt. Im Tierversuch bieten sich 2 - 3 Tage nach der Implantation die besten Beobachtungsmöglichkeiten. Es werden am 5. - 6. Tage der Trächtigkeit 5o - 75 % Resorption, bei den überlebenden Foeten deutliche Hypotrophie sowie 5 - 1o % Missbildungen der Augen, des Nervensystems und des Skeletts beobachtet.
Im Tierversuch kann T Ö N D U R Y (1963) mit TEM selbst bei Verdünnungen 1 : 2oooo Missbildungen am Skelettsystem erzeugen. Auch Extremitätenmissbildungen erwähnt T Ö N D U R Y , ohne sie näher zu beschreiben. Es werden auch solche Defekte erzielt, die denen der thalidomidgeschädigten Kinder weitgehend ähneln: "Die proximalen Elemente können fehlen, die distalen sind rudimentär." (T Ö N D U R Y 1963).
Beim Menschen sind noch keine Missbildungen berichtet. T U C H M A N N - D U P L E S S I S und Mitarbeiter können drei Fälle von Hodgkin'scher Erkrankung vorweisen, in denen die mit TEM behandelten Frauen normale Kinder haben.

(c) Chlorambucil

Bei dieser Substanz dürfte wohl die grösste teratogene Wirkung in der Gruppe der Alkyle liegen. Im Tierversuch

wird am 12. Tage mit einer Dosis, die zwischen $\frac{DL\ 50}{2}$ oder $\frac{DL\ 50}{4}$ der mütterlichen DL_{50} liegt, bis zu 90 % Missbildungen erzeugt. Es finden sich:
Verminderung der Rippenzahl, Gaumenspalten, Syndaktylien. Erfolgt die Behandlung vor dem 12. Tage, werden 30 - 50 % Resorptionen sowie 7 - 25 % Missbildungen (Nervensystem, Anencephalie und Spina bifida) gesehen. Bei Behandlungsbeginn nach dem 12. Tage ist die Zahl der resorbierten Foeten gross und die Anzahl der Missbildungen des Skeletts und Intestinums erhöht.
Mit Chlorambucil hat M U R P H Y (1960) im Rattenversuch folgende Missbildungen erzeugen können: Schwanzanomalien, Encephalocele, Syndaktylie, Gaumenspalte, gebogene oder fehlende Rippen, Störungen der Röhrenknochen, Defekte am Jochbein, am Gaumen und den Schädelknochen.
Auch S H I R K E Y erwähnt das Chlorambucil als teratogene Substanz.
T U C H M A N N - D U P L E S S I S (1967) berichtet, dass das Chlorambucil auch beim Menschen teratogen wirkt.

(d) Myleran

Ihm werden sowohl embryotoxische wie auch teratogene Wirkungen zugesprochen. Die bei Myleran beobachteten Missbildungen sind vom gleichen Typ wie die bei Chlorambucil.
M E Y E R (1965) und T U C H M A N N - D U P L E S S IS zählen Myleran zu den für den Menschen teratogenen Substanzen. Missbildungen und Aborte bei der Anwendung des Myleran in der Gravidität erwähnt M E Y E R .
E L S N E R - M A C K A Y weist ebenfalls auf die teratogene Wirkung des Myleran hin.

M U R P H Y stellt fest, dass alle Radiomimetika Syndaktylie der Vorderpfoten und Schwanzanomalien gemeinsam haben.

Antimitotika:

(a) Colchizin

Im Tierversuch werden mit Colchizin und seinen Derivaten Aborte und Resorption beobachtet, keine Missbildungen (T U C H M A N N - D U P L E S S I S und M E R C I E R - P A R O T sowie T U C H M A N N - D U P L E S S I S). Im Gegensatz dazu berichtet v. K R E Y B I G (1966), dass Colchizin erst in einer für das Muttertier letalen Dosis auf den Embryo teratogen wirkt. Die abgestorbenen Embryonen des unter der Behandlung eingegangenen Muttertieres zeigen Missbildungen verschiedener Art.

(b) Urethan

Hier ist nur geringe antimitotische Wirkung bekannt. Wenn Mäuse am 9. und 12. Tage ihrer Trächtigkeit Urethan erhalten, wird bei den Foeten Skelettmissbildung beobachtet.

Beim Menschen sind bisher keine Missbildungen gesehen worden. T U C H M A N N - D U P L E S S I S und Mitarbeiter berichten über 3 Fälle von normalen Kindern, deren Mütter Urethan erhielten.

v. K R E Y B I G (1966) findet keine Beeinflussung der Entwicklung, auch nicht bei letalen Dosen.

(c) Actinomycin D

Im Tierversuch berichten T U C H M A N N - D U P L E S - S I S und Mitarbeiter, dass bei Ratten am 7. - 9. Tage der Trächtigkeit in 3o % der Fälle Aborte, in 2o - 5o % Missbildungen entstehen. Bei Behandlung nach dem 1o. Tage

entstehen vorwiegend Missbildungen. Die abortive und teratogene Wirkung wird schon bei Dosen beobachtet, die weit unter der therapeutischen Wirksamkeit liegen. Die Störungen treffen das Zentralnervensystem; es finden sich Anencephalie Spina bifida, selten Missbildungen des Skelettes. An dieser Substanz kann T U C H M A N N - D U P L E S S I S (1967) im Tierversuch die Abhängigkeit des Effektes vom Zeitpunkt der Anwendung zeigen. Verabreichung vor der Implantation bringt Aborte, später gehäuft Missbildungen.
Die Anwendung beim Menschen erfolgt wegen Mammacarcinom und Leukämie. Es wirkt antimitotisch und cytotoxisch. Missbildungen werden bisher nicht berichtet.

Antimetaboliten:

Nach T U C H M A N N - D U P L E S S I S und M E R C I E R - P A R O T ist in dieser Gruppe am meisten mit teratogener Wirkung zu rechnen.

(a) Antagonisten der Folsäure

Im Tierversuch mit Aminopterin werden z.B. bei Ratten Missbildungen des Skelettes und Gaumenspalte beobachtet.
P L E T S C H E R beschreibt das Aminopterin als Folsäureantagonisten, der zu therapeutischen aber auch zu kriminellen Aborten verwendet wird. Seine teratogene Wirkung wird manifest, wenn der Abort ausbleibt oder sehr verspätet ist. Als Missbildungen zählt P L E T S C H E R auf: Kalottendefekte, Gaumenspalte und Anomalien der Extremitäten.
Auch S H I R K E Y weist auf die abortive und teratogene Wirkung des Aminopterin hin.
W I E D E M A N N (1964) berichtet, dass die Missbildungen nach missglückter Abtreibung in Ossifikationsfehlern, Meningocephalocelen, Gaumenspalten, Wirbelsäulen- und Gliedmassenfehlern bestehen.

T H I E R S C H (1952) zählt folgende Missbildungen auf: Hydrocephalus, Meningoencephalocele, Gaumenspalte und Hasenscharte.

W I E D E M A NN (1964) warnt an dem Beispiel des Aminopterin vor dem Gebrauch der Cytostatika in der Schwangerschaft und geht sogar so weit, Cytostatika allgemein im fortpflanzungsfähigen Alter bei beiden Geschlechtern abzulehnen.

Auch M A Y E R erwähnt das Aminopterin unter den Cytostatika als das Mittel, welches nach Einnahme im ersten Trimenon Aborte oder schwerste Missbildungen erzeugt.

Die von N E L S O N (196o) mit folsäurearmer Diät bei Ratten erzeugten Missbildungen sind im wesentlichen denen des Aminopterin ähnlich.

T U C H M A N N - D U P L E S S I S und Mitarbeiter folgern aus ihren Beobachtungen im Tierversuch, dass schon der Vitaminmangel teratogen wirken kann, wie auch N E L S O N meint. Der Bedarf des Embryo an Folsäure scheint grösser als der Erwachsener.

(b) Antagonisten der Purine

6-Mercaptopurin bei Ratten erzeugt nach M U R P H Y (196o) mannigfaltige Missbildungen. Es werden beobachtet: Schwanzanomalien, Syndaktylie, schmale Beckenknochen, fehlende Tibia, Fusion oder Fehlen der Wirbelkörper und Wirbelbögen, Störung der Sacral- und Caudalwirbel, irreguläre Knochenbildung, schmale 7. bis 12. Rippen und allgemeine Wachstumsstörungen.

Mit der gleichen Substanz sehen T U C H M A N N - D U P L E S S I S und Mitarbeiter unter anderen Missbildunger Torsion des Skelettes.

Die von M U R P H Y (196o) mit Thioguanin beobachteten Missbildungen ähneln denen mit 6-Mercaptopurin erzeugten.

T U C H M A N N - D U P L E S S I S und Mitarbeiter finden, dass Thioguanin die stärkste teratogene Wirkung besitzt. Zu Beginn der Trächtigkeit ist es ein Abortivum.
6-Chloropurin hat die gleichen Formen der Missbildungen, wie M U R P H Y beobachten konnte. T U C H M A N N - D U P L E S S I S und Mitarbeiter sehen Fehlbildungen wie bei amniotischen Abschnürungen des Menschen.
Das 2,6-Diaminopurin zeigt in der Gruppe der Purin-Antagonisten die geringste Aktivität.

(c) Antagonisten der Glutamine

Die mit Asazerin von M U R P H Y beobachteten Missbildungen an den Ratten betragen insgesamt 76 %. Sie enthalten: Syndaktylie, Gaumenspalte, Fehlen oder Fusion der Lumbalwirbelbögen und -körper, schmale oder fehlende Beckenknochen sowie Defekte bei Femur oder Fibula und allgemeine Wachstumsstörungen.
Während M U R P H Y mit 6-Diazo-5-oxo-L-norleucin, auch DON genannt, dem Asazerin ähnelnde Missbildungen und oft Resorptionen sieht, bestätigen T U C H M A N N - D U P L E S S I S und Mitarbeiter den Verdacht einer teratogenen Wirkung.
Mit Norleucin und Alazopeptin beobachten T U C H M A N N - D U P L E S S I S und Mitarbeiter bei Katzen Skelettmissbildungen.
Bei Asazerin sehen T U C H M A N N - D U P L E S S I S und Mitarbeiter bei einer Dosis von $\frac{DL\ 50}{30}$ Skelettmissbildungen, Syndaktylien, Gaumenspalten sowie Fusion der Rippen.

(d) Antagonisten des Thymidin und Pyrimidin

5-Fluoro-2-Deoxyuridin, auch FUDR genannt, erzeugt nach M U R P H Y bei Ratten 90 % Gaumenspalte, Syndaktylie;

kurze gebogene oder fehlende Mandibula, Tibia oder Beckenknochen. Durch Thymidin können die Missbildungen nicht aufgehalten werden. Für die gleiche Substanz beschreiben T U C H M A N N - D U P L E S S I S und Mitarbeiter Missbildungen des Skelettes.
Mit 1-methyl-4-aminopyrazolo(3-4 D)pyrimidin sehen T U C H M A N N - D U P L E S S I S und Mitarbeiter die gleichen Missbildungen wie beim FUDR.

(e) Antagonisten des Nicotinamid

Bei der Anwendung von 6-Aminonicotinamid findet M U R P H Y 9o % Hasenscharten, Gaumenspalten, Ektopie der Baucheingeweide, Defekte des knöchernen Gaumens und Oberkiefers, verzögerte Calcifikation der Sacral- und Caudalwirbel, gekrümmte Femurknochen und Wachstumshemmung. Hier können die Missbildungen durch Gaben von Nicotinamid verhindert werden.
M U R P H Y beobachtet bei der Anwendung von Thiadiazol in 9o % Gaumenspalte, Hasenscharte, Encephalocele, Syndaktylie, Schädeldefekte, reduzierte Beckenknochen sowie Sacral- und Caudalwirbel; kurze oder fehlende Fibula und Ulna, Wachstumsstörungen.
T U C H M A N N - D U P L E S S I S und Mitarbeiter sehen mit Thiodiazol und Triazen, verabreicht am 12. Tage der Trächtigkeit mit $\frac{DL\ 5o}{4}$ bis $\frac{DL\ 5o}{2}$ folgende Missbildungen: Gaumenspalte, Syndaktylie und Rippenmissbildungen. Die Substanz ist auch für das Muttertier stark toxisch.
Die von M U R P H Y beschriebenen Tierversuche werden von T H I E R S C H (196o) im wesentlichen bestätigt und durch eigene Beispiele bekräftigt.
T U C H M A N N - D U P L E S S I S und M E R C I E R - P A R O T fassen ihre Beobachtungen und Erfahrungen aus den Tierversuchen mit Cytostatika wie folgt zusammen:

Die Tierversuche zeigen, dass die Dosis für die teratogene Wirkung niedriger ist als die Dosis, mit welcher Resorption entsteht. Die Wirkung auf den Embryo hängt nicht nur von der Natur der Substanz und ihrer Dosierung, sondern auch von dem Zeitpunkt der Verabreichung ab. Tatsächlich besitzt jedes Gewebe und jedes Organ eine kritische morphogenetische Phase, die zeitlich begrenzt ist. Die Übertragung der Tierversuchsergebnisse auf den Menschen sind schwierig. Trotzdem bleibt der Tierversuch für die Prüfung eines Medikamentes die wichtigste Möglichkeit, eine teratogene Wirkung zu testen.

Literarische Kasuistik

In ihren Veröffentlichungen "Zur Frage des gehäuften Auftretens von Extremitätenmissbildungen bei Neugeborenen" veröffentlichen J U R C Z O K und S C H O L L M E Y E R (1962) folgende zwei Fälle:

(1) Pat. Fie. (23-jährige I-Para.):

Familienanamnese: Mutter hat eine Leukämie. Keine Erbkrankheiten.

Eigene Anamnese: Keine besonderen Erkrankungen. Eigene Blutgruppe ist O rh negativ. Die Patientin erhält im ersten Lebensjahr eine Transfusion mit O Rh-positivem Blut. Menarche: 12 Jahre. Zyklus 4 Wochen/8 Tage. Abortus: Keine. Partus: Keine.

Schwangerschaftsverlauf: In den ersten drei Schwangerschaftsmonaten hat die Patientin leichte Blutungen und erhält deshalb "Progynon". In den letzten Schwangerschaftsmonaten taubes Gefühl in den Fingern. Letzte Regel 22.3.1961. Erste Kindsbewegung Mitte August 1961. Errechneter Termin 27.12.1961. Am 4.1.1962 Spontangeburt eines reifen, leicht

übertragenen Knaben (Hinterhauptlage). Länge 54 cm. Gewicht 3510 g. Kopfumfang 35 cm. Die Plazenta hat einen markstückgrossen Infarkt. Das Kind hat folgende Missbildungen: Mikro- und Peromelie des linken Armes, Klumphände beiderseits, fehlender Daumen links, dreigliedriger Daumen mit Syndaktylie rechts. Pfennigstückgrosse Hämangiome im Bereich des Philtrums und an beiden Oberlidern. Röntgenbefund: Humerushypoplasie und dreigliedriger Daumenstrahl rechts. Fehlender 5. Fingerstrahl links. Neben diesen im Vordergrund stehenden schweren Extremitätenmissbildungen werden Herz- und Gefässmissbildungen beobachtet.
Die Mutter hat ausser "Progynon" mens I - III noch in der 1. bis 4. Woche 5 mal 1/2 Tablette eines Thalidomidpräparates eingenommen.

(2) Pat. Bohl. (31-jährige III-Para.):

Familienanamnese: Keine besonderen Erkrankungen, keine Erbkrankheiten.

Eigene Anamnese: Seit dem 23. Lebensjahr Diabetes mellitus bekannt. Menarche: 15 Jahre.

Zyklus 26 - 28/3 - 4 Tage. Abortus: keine. Partus: 1958 (Mädchen), Spontangeburt, 2000 g, gesund.
1959 (Mädchen), Spontangeburt, gesund.
Während der ganzen Schwangerschaft hypoglykämische Anfälle, in den ersten Monaten wöchentlich zwei- bis dreimal, später nach internistischer Einstellung des Diabetes seltener und nicht mehr so ausgeprägt. Ausserdem leichte Hyperemesis in den ersten drei Monaten. Letzte Regel Mitte Januar 1961, Errechneter Termin Mitte Oktober 1961. Am 13.9.1961 Spontangeburt eines Mädchens aus Hinterhauptslage. Gewicht 1750 g. Das Kind stirbt am 5. Lebenstage.
Befund: Peromelie des linken Armes mit partiellem Humerus-

defekt und Fehlen des Unterarmes sowie zweier Finger. Hypoplasie des rechten Humerus, Klumphandbildung, Fehlen eines Fingers. Peromelie des linken Beines mit partiellem Femurmangel, Fehlen des Unterschenkels, Klumpfussbildung. Hypoplasie des rechten Femur. Eisenmengerkomplex. Extrem langes Dünndarmmensenterium mit spiraler Darmaufrollung.
Röntgenbefund: Linker Arm: erbsgrosser Oberarmknochen, ein Unterarmknochen, Handskelett dreistrahlig. Rechter Arm: Hypoplasie des rechten Humerus, ein Unterarmknochen, Handgelenk rechtwinklig abgeknickt, vierstrahlig.
Linkes Bein: Oberschenkel auf ein Drittel der normalen Grösse verkürzt. Ein Unterschenkelknochen, Klumpfussbildung.
Rechtes Bein: Oberschenkel auf ein Drittel der normalen Grösse verkürzt, sonst normal.
Ausserdem bestehen Herz- und Gefässfehlbildungen, Missbildungen des Respirations-, Magen-, Darm- und Urogenitalsystems.
In der Medikamentenanamnese ist aufgeführt, dass die Mutter in der 1. bis 9. Schwangerschaftswoche 2o Esslöffel eines Thalidomidsaftes für Kinder eingenommen hat.
Während J U R C Z O K und S C H O L L M E Y E R die Frage aufwerfen, ob das Thalidomid als Ursache allein in Frage kommt und eine multikausale Ätiologie durchaus für möglich halten, finden K U C E R A , L E N Z und M A I E R (1965), die über den gleichen Fall berichten: "Dieser Fall ist insofern interessant, als die Kombination von mütterlichem Diabetes und Thalidomid jedenfalls nicht zu einem schwereren Missbildungssyndrom führte, als man es nach Thalidomid allein sieht."

R E I F F E N S T U H L (1964) beschreibt in seinen "Katamnestischen Untersuchungen über Missbildungen an der

Universitäts-Frauenklinik Graz" unter anderen folgende weitere Fälle:

(3) Die Mutter (38-jährig) hat laut Anamnese in M II einen Radiojodtest durchgemacht. An Medikamenten sind eingenommen:
30. - 37. Tag 3 mal 1/2 Tablette "Esanin",
38. - 51. Tag 3 mal 1 Tablette "Esanin".
30. - 51. Tag täglich 1 Tablette "Proponal".
Das Kind zeigt Missbildungen: Phokomelie und Vitium cordis.

(4) Bei einer 21-jährigen Mutter, die keine Röntgenbestrahlung in der Schwangerschaft erfahren hat, besteht folgende Medikamentenanamnese: M II bis M VI gelegentlich 1 Tablette "Peremesin", M IV bis M X täglich 15 Tropfen "Venostasin". Das Kind hat Missbildungen der Extremitäten und des Ohres.

(5) W A R K A N Y (1960) beschreibt einen Fall eines nicht indizierten und geplanten Abort-Versuches mit Aminopterin. Die Patientin nimmt 12 Tage lang 12 mg vom ca. 55. bis 66. Tag der Conception. Es erfolgt kein Abort, obwohl die Patientin dieses Präparat 12 Tage lang eingenommen hat. Hautausschlag und ein wunder Mund sind der Grund zur klinischen Aufnahme (zwei Tage nach der letzten Einnahme von Aminopterin). Die Patientin wird mit Folsäure behandelt und geheilt. Die Geburt erfolgt 14 Tage nach dem errechneten Termin. Gewicht des Kindes 1300 g.
Befund: Grosser Kopf, Schädel weich, die Augen stehen weit auseinander, die Ohren tief am Hals, Gaumenspalte des hinteren Gaumenteiles; Hände und Füsse in anormaler Stellung. Röntgenologisch: Inkomplette Knochenbildung des Schädeldaches. W A R K A N Y meint in diesem Zusammenhang: Die Fälle, in denen ein Medikament auf seine Teratogenese am Menschen erprobt ist, sind selten. Dosis und Zeit spielen eine Rolle und wahrscheinlich auch die genetische Konstitution.

3. Abschliessende Diskussion

W E I C K E R (1963) ist der Ansicht, dass man bis 1960 folgendes als wissenschaftlich interessantes Faktum ansetzen konnte: "Eine Substanz, die bei mehr oder weniger hoher Dosierung im Tierversuch teratogene Wirkung zeigt, ist bei Anwendung empfohlener therapeutischer Dosen beim Menschen nicht teratogen."
So sicher für viele Autoren die teratogene Wirkung des Thalidomid ist, so gibt es auch zahlreiche Gegenmeinungen (z.B. K R Ü C K E M E Y E R 1965).

Verhältnismässig schnell beruhigte sich der Verdacht gegenüber Meclizin und den Phenothiazinen. Für teratogene Wirkung sprechen sich W I N B E R G , W A T S O N , D I G G O R Y und T H O M K I N S O N , K U R Z u.a. aus. Dagegen sind F U N C K und Mitarbeiter, S M I T H E L L S und C H I N N , M E L L I N , K A T Z E N S T E I N , P E T E R S E N , V I V E L , G A N D E R .
Durch Vitaminmangel sowie Übervitaminierung gibt es nach G I R O U D , N E U W E I L E R und R I C H T E R sowie T H A L H A M M E R im Tierversuch Missbildungen. W E I C K E R fasst dies dahin zusammen: "Durch Mangel an Vitamin A, E, Riboflavin, Pantothensäure, Folsäure und B_{12} sowie Übervitaminierung mit Vitamin A kann Teratogenese bewirkt werden."
Obwohl durch Antibiotika Missbildungen nicht nachgewiesen sind, raten Autoren (z.B. F U N C K und Mitarbeiter) zur strengen Indikation während der Gravidität.
Der Verdacht auf teratogene Wirkung des Insulin ist zerstreut worden. Der Diabetes der Schwangeren und die zugehörige Hypoglykämie tragen die Hauptschuld an den angeborenen Missbildungen bei diabetischen Müttern. Richtige Behandlung

senkt die Missbildungsrate deutlich (P E N N I N G und D I T T M A R).
Anders verhält es sich bei den oralen Antidiabetika. Hier ist zu fürchten, dass die im Tierversuch erzeugten Missbildungen auch beim Menschen auftreten können. Deshalb halten z.B. F U N C K und Mitarbeiter, L A M P E R T sowie L A S S die Behandlung des mütterlichen Diabetes mit oralen Antidiabetika während der Schwangerschaft für kontraindiziert.
Obwohl von den Pyrazolonen bekannt ist, dass sie in der Zellkultur die Fibroplastenteilung hemmen, ist keine teratogene Wirkung bei Mensch und Tier bekannt (F U N C K und Mitarbeiter).
Die strittige Rolle, die das Chinin seit jeher in der Reihe der möglichen Abortiva einnimmt, ist unverändert. F U N C K und Mitarbeiter, D E G E N H A R D T , M A Y E R halten eine teratogene Wirkung nach annähernd toxischen Dosen für gegeben. E L S N E R - M A C K A Y glaubt, dass die abortive Wirkung im Laienkreis überschätzt wird. Die Auswirkung auf die Sauerstoffzufuhr kann sich durch Abort oder Teratogenese zeigen. Es scheint, dass dem Chinin bei der Frage der Teratogene in Zukunft stärkere Bedeutung zu schenken ist.
Die Zytostatika gehören zur Gruppe der Pharmaka, über deren teratogene Wirkung Einigkeit unter den Autoren besteht. Der grössere Teil der Autoren anerkennt die Wirkung der Alkyle, Antimitotika und Antimetaboliten in Hinsicht auf die Teratogene nur aus den Tierexperimenten. T H I E R S C H , M U R P H Y, T U C H M A N - D U P L E S S I S und M E R C I E R - P A R O T beobachten Fehlbildungen beim Menschen, die als Folge der Behandlung von Schwangeren mit Zytostatika anzusprechen sind. Es gilt heute als

Selbstverständlichkeit, dass die Gravidität eine Kontraindikation für die Anwendung der Zytostatika darstellt. Wieweit unter den "Hausmitteln" und "harmlosen Pharmaka" doch Substanzen stecken, die im richtigen Zeitpunkt der "sensiblen Phase" im Summationseffekt letztlich teratogen wirken und Missbildungen erzeugen, ist unklar. Dies wird erst durch weitere wissenschaftliche Arbeit und katamnestische Untersuchungen allmählich abzuklären sein.

4. Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit gibt einen Überblick über "Die aktuelle Situation zur Kenntnis von Medikamentenschäden der Schwangerschaft".
Für Schäden am Bewegungs- und Halteapparat wird die Organogenese, der Zeitpunkt der "sensiblen Phase", durch die Ergebnisse der Tierversuche und katamnestische Erhebungen aufgezeigt.
Der Tierversuch bleibt ein wichtiges Kriterium für die Teratogenese, wenn auch die tierexperimentellen Ergebnisse nur mit Einschränkung auf den Menschen übertragbar sind.
Die Missbildungen, wie sie in Zusammenhang mit Thalidomideinnahmen von zahlreichen Autoren berichtet werden, treten bei keiner anderen Gruppe von Arzneimitteln auf.
Gesichert scheint die Teratogenese bei den Zytostatika, deren Anwendung während der Schwangerschaft als kontraindiziert gilt.
Das von den Laien als Abortivum überschätzte Chinin scheint bei misslungenen Abtreibungen in annähernd toxischen Dosen Missbildungen zur Folge zu haben.

Nach allgemeiner Ansicht ist zu fordern, dass die Schwangere sich vom Zeitpunkt der Frühschwangerschaft ab jeder Medikamenteneinnahme enthält. Diese Forderung ist bei den Fällen auszusetzen, in denen durch medikamentöse Behandlung von Stoffwechselstörungen eine Missbildungsgefahr beseitigt wird.

5. Literaturnachweis

ALBERS, H. Diskussion zum Thema W.v.Massenbach: Vorläufiges Ergebnis der Umfrage von Extremitätenmissbildungen Geburtsh.u.Frauenheilkd. 22 (1962) 1287

ARBAB-ZADEH, A. Tierversuch mit Thalidomid und Thalidomid-Serum-Mischung Med. Klin. 6o (1965) 1733

BAETHKE, R., B. MÜLLER Untersuchung zur embryotoxischen Wirkung von Phenacetin im chronischen Versuch an Ratten Klin. Wschr. 43 (1965) 364

BOZRQUIN, J.B. Les malformations du nouveau-ne cuases par les viroses de la grossesse et plus particulierement par la rubeole Le Francoise, Paris 1948

BÜCHNER, F. Allgemeine Pathologie IV. Aufl. 1962 Urban u. Schwarzenberg, München und Berlin

Stufen der Fragestellungen, Methoden und Ergebnisse in der Pathologie der letzten 1oo Jahre Med. Klin. 61 (1966) 19o8

COURRIER, R. La traversée placentaire des stéroides- Leur action sur le foetus - La traversée mammaire Bull. Schweiz. Akad. Med. Wiss. 2o (1964) 451

DEGENHARDT, K.H. Medikamente und Schwangerschaft unter teratologischen Aspekten Med. Klin. 6o (1965) 1673

Die Bedeutung des Tierexpèriments in der Ursachenforschung angeborener Missbildungen Wien. Med. Wschr. 117 (1967) 386

DITTMAR, F.W. Besitzt Insulin eine teratogene Wirkung' Münch. Med. Wschr. 1o7 (1965) 1573

DIGGORY, P.C.L. and J.S. TOMKINSON
Meclizine and foetal abnormalities
Lancet II (1962) 1222

DÖRING, G.K. und C. HOSSFELD
Über die Gefahren einer übertriebenen Medikamentenfurcht in der Schwangerschaft. Untersuchungen über den Einfluss der Hyperemesis gravidarum sowie einer Antiemetika (Meclizin, Phenothiazinderivate) auf die Missbildungsrate
Dtsch. Med. Wschr. 89 (1964) 1o69

ELSNER-MACKAY, P.
Exogene Missbildungen
Wien. Klin. Wschr. 76 (1964) 181

FUNCK, H., H. KAISER, E. SCHEIDLE, K. VOELKER, O.W. WEICKERT
Probleme in der Behandlung innerer Krankheiten bei Schwangeren
Münch. Med. Wschr. 1o7 (1965) 1694

GANDER, K.
Malformations foetales à la clinique universitaire d'obstrétique et de gynécologie de Lausanne en relation avec la médication dans les premiers temps de la grossesse
Medikamentöse Pathogenese fetaler Missbildungen
Symposium in Liestal, 29./3o. März 63
S. Karger-Verlag Basel/New York 1964

GIROUD, A.
Vitamine A et tératogénèse
Bull. Schweiz. Akad. Med. Wiss. 2o (1964) 44o

GOERTLER, K.
Über terminologische und begriffliche Fragen der Pathologie der Pränatalzeit
Virchows Arch. Path. Anat. 33o (1957) 35

Über embryonal und fetale Erkrankungen und über einen Versuch zur terminologischen Neuordnung dieses Gebietes
Zbl. allg.Path. path. Anat. 96 (1957) 1o2

Der pränatale Organismus als reagierendes Subjekt
Bull. Schweiz. Akad. Med. Wiss. 2o (1964) 336

GOTTSCHEWSKI, G.H.M. Entstehung bestimmter äusserer Missbildungen als Folge exogener Reize beim Säugetier
Med. Welt 5o (1963) 2545

Können Tierversuche zur Lösung der Frage nach der teratogenen Wirkung von Medikamenten auf den menschlichen Embryo beitragen ?
Arzneimittelforschung 15 (1965) 97

HAPKE, H.-J. Die Bedeutung des Versuchstieres in der pharmakologischen Forschung
Med. Welt 1965, 2827

HEINE, W., H. KIRCHMAIR, M. FIEDLER, W. STÜWE Thalidomid-Embryopathie im Tierversuch. Reproduktion der Thalidomid-Embryopathie im teratologischen Versuch bei Kaninchen mit passagerer Leberschädigung
Zschr. Kinderheilk. 91 (1964) 213

Thalidomid-Embryopathie bei Kaninchen nach passagerer Leberschädigung der Muttertiere durch Tetrachlorkohlenstoff
Klin. Wschr. 42 (1964) 592

HELWIG, H. Kindliche Entwicklungsstörungen nach Hormonbehandlung der Mutter während der Schwangerschaft
Therapie d. Gegenwart 1o6 (1967) 624

HUBER, A. Chondrodystrophie nach Thalidomidmedikation
Zbl. Gynaek. 86 (1964) 917

JANZ, D. und U. FUCHS Sind antiepileptische Medikamente während der Schwangerschaft schädlich?
Dtsch. Med. Wschr. 89 (1964) 241

JENTGENS, H. Tuberkulostatische Behandlung in der Gravidität und angebliche fetale Schäden.
Med. Welt 1964, 1576

JÖRGENSEN, G. Pharmakogenetik
Med. Welt 1 (1964) 16

JURCZOK, F. und R. SCHOLLER Zur Frage des gehäuften Auftretens von Extremitätenmissbildungen bei Neugeborenen
Geburtsh.u.Frauenheilkd. 22 (1962) 4oo

KING, C.T.G., S.A. WEAVER, J.E. DERR Benzhydrylpiperazine antihistamines, hydramnios, and congenital malformations in the rat
Amer.J.Obstetr.Gynec. 93 (1965) 563

KLINE, A.H., RUSSELL, J.BLATTNER and M. LUNIN Transplantal effect of tetracyclines on teeth
J.Amer.Med.Assoc. 188 (1964) 178

v. KREYBIG, Th. Tierexperimentelle Teratologie und Arzneimittelprüfung
Med.Klin. 61 (1966) 1499

KRONE, H.A. Die Bedeutung der Eibettstörungen für die Entstehung menschlicher Missbildungen
Gustav Fischer-Verlag, Stuttgart 1961

Die Bedeutung der Plazenta für die Entstehung von Missbildungen
Wien. Med. Wschr. 117 (1967) 393

KRÜCKEMEYER, K. Zur Problematik der Thalidomid-Embryopathie
Med. Welt (1965) 2318

KURZ, P. Les sens des responsabilités de la branche pharmaceutique devant la possibilité d'un effect tératogène dû à un médicament
Medikamentöse Pathogenese fetaler Missbildungen
Symposium in Liestal, 29./3o.März 1963
S. Karger-Verlag, Basel/New York 1964

KUCERA, A.J., W. LENZ und W. MAIER Missbildungen der Beine und der kaudalen Wirbelsäule bei Kindern diabetischer Mütter
Dtsch. Med. Wschr. 9o (1965) 9o1

LASS, A. Gefahren der oralen Diabetestherapie während der Schwangerschaft
Geburtsh.u.Frauenheilkd. 18 (1958) 1167

LARSSON, K.S., H. BOSTRÖM — Teratogenic action of salicylates related to the inhibition of mucopolysaccharide synthesis
Acta Pediatr.Scand. 54 (1965) 43

LAMPERT, F. — Jatrogene Schäden
Med. Klin. 59 (1964) 961

Jatrogene Schäden
Med. Klin. 59 (1964) 1001

Jatrogene Schäden
Med. Klin. 60 (1965) 1288

LECK, J.M. — Ancolixin
Brit. Med. J. II (1962) 1610

LENZ, W. — Symptomatik und Differentialdiagnose Thalidomid-bedingter Missbildungen
Münch. Med. Wschr. 107 (1965) 301

LENZ, W. und K. KNAPP — Die Thalidomid-Embryopathie
Dtsch. Med. Wschr. 87 (1962) 1232

LENZ, W., W. THEOPOLD und J. THOMAS — Triphalange des Daumens als Folge von Thalidomidschädigung.
Münch.Med.Wschr. 106 (1964) 2033

LOOSLI, R. und E. THEISS — Methodik und Problematik der medikamentös-experimentellen Teratogenese
Bull. Schweiz. Akad. Med. Wiss. 20 (1964) 398

MAYER, J.B. — Der Einfluss des mütterlichen Diabetes auf das werdende Kind. Die diabetogenen Embryopathien
Bull. Schweiz. Akad. Med. Wiss. 20 (1964) 470

Der heutige Stand der Kenntnisse von den Embryopathien
Regensburger Ärztl. Fortbildung XIII (1965) 65

Übersicht über pränatale Schäden und ihre Vorbeugung
Med. Welt 1966, 2171

MELLIN, G.W. and M. KATZENSTEIN — Meclizine and fetal abnormalities
Lancet I (1963) 222

MEYBERG, J. Meclizin und foetale Missbildungen
Med. Welt 47 (1963) 2414

MURPHY, M.L. Teratogenic effects of tumor-inhibiting chemicals in the fetal rat
Ciba Foundation, Symposion on Congenital Malformation
J.u.A. Churchill-Verlag, London 1960

NELSON, M.M. Teratogenic effects of pteroylglutamic acid deficiency in the rat
Ciba Foundation, Symposion on Congenital Malformation
J.u.A. Churchill-Verlag, London 1960

NETER, K.J. Schicksal von Arzneimitteln im mütterlichen und fetalen Organismus
Münch. Med. Wschr. 107 (1965) 1739

NEUWEILER, W. und R.H.H. RICHTER Beitrag zur Entstehung kongenitaler Missbildungen.
Bisherige Ergebnisse unserer Versuche über die Wirkung verschiedener Substanzen auf die embryonale und foetale Entwicklung der Ratte.
Medikamentöse Pathogenese fetaler Missbildungen
Symposium in Liestal, 29./30.März 1963
S. Karger-Verlag, Basel/New York 1964

NOACK, H. Stören antiemetische Medikamente und/oder das Erbrechen der Schwangeren die Embryogenese?
Zbl.Gynaek. 85 (1963) 938

PENNING, W. und F. DITTMAR Diabetes mellitus und Schwangerschaft. Erfahrungen bei der Betreuung gravider Diabetikerinnen.
Med. Klin. 60 (1965) 1229

PETTERSEN, F. Meclizine and congenital malformations
Lancet I (1964) 675

PLETSCHER, A. Medikamente und Teratogenese
Schweiz. Med. Wschr. 95 (1965) 698

REIFFENSTUHL, G. Katamnestische Untersuchungen über Missbildungen an der Universitäts-Frauenklinik Graz
Zbl. Gynaek. 86 (1964) 896

RICKENBACHER, J. Versuch mit Contergan am Hühnerkeimling. Vorläufige Ergebnisse
Dtsch. Med. Wschr. 88 (1963) 2252

Zur Wirkung von Contergan auf die Keimscheibe des Hühnchens
Medikamentöse Pathogenese fetaler Missbildungen
Symposium in Liestal, 29./3o.März 1963
S. Karger-Verlag, Basel/New York 1964

SCHREINER, W.E. Die Bedeutung der Plazenta beim fetomaternen Stoffaustausch
Materia Medica Nordmark XVIII (1966) 656

SHIRKEY, H.C. The use of dangerous drugs during pregnancy. Congenital abnormalities
Ann. Intern. Med. 61 (1964) 162

SMITHELLS, R.W. and E.R. CHINN Meclizine and fetal malformations: A prospective study
Brit. Med. J. I (1964) 217

STICKL, H. Kann die Schluckimpfung gegen Kinderlähmung bei Schwangeren zu intrauterinen Fruchtschäden führen ?
Münch. Med. Wschr. 1o7 (1965) 2337

THALHAMMER, O. Grundlagen embryonaler Pathologie
Wien.Klin.Wschr. 76 (1964) 1

THIERSCH, J.B. Therapeutic abortions with a folic acid antagonist, 4-aminopteroylglutamic acid (4-amino PGA) administered by the oral route
Amer. J. Obstet. and Gynec. 63 (1952) 1298

TÖNDURY, G. Die sensiblen Phasen in der Embryonalentwicklung und ihre Störungen durch chemische Faktoren
Medikamentöse Pathogenese fetaler Missbildungen.
Symposium in Liestal, 29./3o.März 1963
S. Karger-Verlag, Basel/New York 1964

Die Entstehung angeborener Missbildungen
Wien. Med. Wschr. 117 (1967) 376

TRASSLER, D.G. Aspirin induced cleft lip and other malformations in mice
Lancet I (1965) 6o6

TUCHMANN-DUPLESSIS, H. Medikamentöse Teratogenese
Wien. Med. Wschr. 117 (1967) 379

TUCHMANN-DUPLESSIS, H. and L. MERCIER-PAROT The teratogenic action of the antibiotic actinomycin D
Ciba Foundation, Symposium on Congenital Malformation
J.u.A. Churchill-Verlag, London 196o

TUCHMANN-DUPLESSIS, H. et L. MERCIER-PAROT Répercussions des neuroleptiques et de antitumoraux sur le dévelopment prénatal
Bull. Schweiz. Akad. Med. Wiss. 2o (1964) 49o

VIVELL, O. Teratogene Substanzen ?
Med. Klin. 59 (1964) 187

WATSON, G.J. Meclizin ("Ancoloxin") and fetal abnormalities
Brit. Med. J. II (1962) 1446

WEICKER, H. Teratogene Substanzen
Med. Klin. 58 (1963) 2o32

Das sogenannte Dysmeliesyndrom (Thalidomid-Embryopathie) und seine Differentieldiagnose
Wien. Med. Wschr. 117 (1967) 387

WEICKER, H. und H. HUNGERLAND Thalidomid-Embryopathie
Dtsch.Med.Wschr. 87 (1962) 992

WERTHEMANN, A. Allgemeine Einführung und Missbildunger aus placentarer Beeinträchtigung, insonderheit sog. amniogene Schnürungen und Schädigungen durch die Nabelschnur
Bull.Schweiz.Akad.Med.Wiss. 2o (1964) 313

WIEDEMANN, H.-R. Derzeitiges Wissen über Exogenese von Missbildungen im Sinne von Embryopathie beim Menschen. Einige Konsequenzen für Arzt und pharmazeutische Industrie
Med. Welt 1962, 1343

Herrn Professor Dr. M. Lange danke ich für die Übernahme des Korreferats.

Herrn Oberstabsarzt Priv.-Doz. Dr. G. Glogowski danke ich für die Überlassung des Themas und die wertvollen Beratungen in allen Fragen aufrichtig.

Lebenslauf

Am 6. April 1914 in Beuthen O/S geboren, besuchte ich die Volksschule und das Humanistische Gymnasium meiner Heimatstadt. Am 4. März 1935 bestand ich das Abitur.

Mein Vater starb 1943 in Beuthen O/S, meine Mutter 1968 in Berlin.
Seit 1939 bin ich mit Adelheid Alsing, geb. Asser, verheiratet. Von unseren fünf Kindern starb 1967 unsere älteste Tochter.

Das durch den Krieg unterbrochene Studium konnte ich während der Behandlung meiner letzten Verwundung fortsetzen und mit der bestandenen ärztlichen Vorprüfung an der Philipps-Universität Marburg am 27.3.1945 zunächst beenden.
Nach der Entlassung aus der Kriegsgefangenschaft 1945 bemühte ich mich, das Studium fortzusetzen. Auf Grund des numerus clausus wurde ich erst zum Wintersemester 1947/48 an der Georg-August-Universität zu Göttingen immatrikuliert. Am 5. Februar 1951 beendete ich mein Medizinstudium mit dem Staatsexamen in Göttingen.
In der Folgezeit war ich zunächst als Medizinalpraktikant und Volontärassistent am Kreiskrankenhaus Hameln und an den Städtischen Krankenanstalten Mannheim tätig.
Vom 1.5.1953 bis zu meinem Eintritt in die Bundeswehr November 1957 war ich Assistenzarzt auf der Kinder-, Inneren und Chirurgischen Abteilung des Kreiskrankenhauses Aalen/Württ. Am 1. Februar 1958 als Stabsarzt in die Bundeswehr übernommen, wurde ich im Dezember 1958 zum Oberstabsarzt befördert.
Seit 1. August 1967 bin ich zur Ausbildung für den Arzt im öffentlichen Dienst kommandiert.